

成纤维细胞重编程与创面修复的研究进展

刘高雨 罗鹏 史春梦

【摘要】 皮肤创面是最常见的临床病症之一,其修复结局包括再生性修复和纤维化修复。纤维化修复作为成体组织器官最主要的修复形式,不仅会导致组织器官功能障碍,影响美观和身心健康,还加重了医疗经济负担。在创面修复中,如何抑制纤维化修复和促进再生性修复,进一步保持受伤皮肤的完整性和功能性一直是难题。近年来,干细胞和重编程技术的发展为再生领域带来了概念性的革新。其中,成纤维细胞的重编程为难愈性创面的再生修复提供了新的技术支持。本文将概述皮肤成纤维细胞的生物学特点,并重点综述成纤维细胞的重编程在创面修复中的研究进展。

【关键词】 成纤维细胞; 细胞重新编程; 创面愈合; 再生性修复

Research progress of fibroblast reprogramming and wound repair Liu Gaoyu, Luo Peng, Shi Chunmeng. Department of Military Rocket Army Medical Teaching and Research, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Shi Chunmeng, Email: Shicm@sina.com

【Abstract】 Skin wound is one of the most common clinical diseases, and the outcome of wound healing includes regenerative repair and fibrosis repair. As the leading form of adult tissue and organ repair, fibrosis repair, also known as scar repair, will not only lead to tissue and organ dysfunction of patients, affect the appearance and physical and mental health, but also increase the medical and economic burden of the country. Therefore, how to inhibit fibrosis repair and promote regenerative repair in wound healing, so as to further maintain the integrity and function of the injured skin has been a major problem of medicine. In recent years, the development of stem cells and reprogramming techniques has brought conceptual innovation to regenerative medicine. And fibroblast reprogramming provides a new technical support for regenerative repair of large area burn and severe trauma. In this paper, the biological characteristics of skin fibroblasts are summarized, and the recent research progress of fibroblast reprogramming in wound repair is reviewed.

【Key words】 Fibroblast; Cell reprogramming; Wound healing; Regenerative repair

皮肤作为人体最大的器官和防护的第一道屏障,极易受到损伤。皮肤创面是最常见的临床病症之一。皮肤创面修复是一个由炎症期、增生期以及重塑期等组成的复杂生物学过程,其修复结局包括纤维化修复和再生性修复^[1]。作为成体器官最主要的修复形式,纤维化修复又称为瘢痕性修复,主要由成纤维细胞过度激活分化为 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达的肌成纤维细胞,并分泌沉积细胞外基质所致。瘢痕性修复可导致患者组织器官血液循环不良、功能障碍,在影响美观和身心健康的同时也加重了国家的医疗经济负担。因此,寻找抑制纤维化修复和促进再生性修复的新策略具有重要的意义^[2]。

干细胞是一种具有自我更新和分化潜能的细胞,能对多种组织器官的损伤、老化、退化性变进行再生性修复,也是再生医学的核心。然而,干细胞技术在实际应用中还面临着许多难题,其获取不仅来源有限,对组织提供者创伤大,体外培

养扩增困难,且受到医学伦理的限制。细胞重新编程技术的发展可以有效地解决上述难题。细胞重新编程是指在不改变基因序列的情况下,通过表观遗传修饰使终末分化的体细胞直接重编程为全能细胞的过程。诱导性重编程技术是细胞重新编程的一项重大进展,为干细胞研究领域带来了概念性的革新。重编程分为3个阶段:启动阶段,体细胞表达受到抑制,发生间质细胞到上皮细胞的转变;成熟阶段,多潜能基因的子集开始表达;稳定阶段,完整的多潜能程序被激活。细胞重新编程技术作为再生医学发展的基础和重要突破,目前已经在皮肤、心脏、肝脏、视神经、听神经再生和胚胎发育等领域得到广泛的关注和研究^[3]。成纤维细胞作为重编程研究中最主要的细胞来源,可以诱导成类似胚胎干细胞,即诱导成多功能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。iPSCs可以进一步分化为成骨细胞、肌细胞、脂肪细胞、神经细胞和内皮细胞。此外,成纤维细胞还可以直接分化成另一种成熟细胞,不经过iPSCs中间状态,实现跨胚层分化及突破发育谱系局限的过程,即直接重编程。直接重编程保留了起源细胞的表观遗传特征^[4]。有研究发现过表达Mef2c/Gata4/Tbx5/Hand2转录因子可将心肌成纤维细胞重编程为诱导心肌细胞,改善慢性心肌梗死的的心脏功能,并逆转纤维

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2024.02.015

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82030056);国家自然科学基金青年科学基金项目(82102341)

作者单位:400038 重庆,陆军军医大学火箭军医学教研室

通信作者:史春梦,Email:Shicm@sina.com

化^[5]。本文将概述皮肤成纤维细胞的生物学特点,并综述成纤维细胞的重编程在创面修复中的最新研究进展。

一、成纤维细胞的基本特性

1.成纤维细胞来源及分类:成纤维细胞来源于胚胎的胚层组织,是结缔组织中最常见的细胞类型。皮肤成纤维细胞可分为乳头状真皮成纤维细胞、网状真皮成纤维细胞和皮下真皮成纤维细胞3个类型^[6]。胚胎干细胞和间充质干细胞(骨髓、脂肪和脐带血等来源)也可以分化为成纤维细胞。

2.成纤维细胞在创面愈合中的功能:成纤维细胞是创面愈合中最主要的修复细胞之一,其主要分为有助于再上皮化和毛囊形成的真皮上谱系,和在受伤后可大量参与真皮修复的真皮下谱系。创伤早期的真皮修复主要是真皮下谱系的成纤维细胞发挥作用,而后期的组织重塑,则主要靠真皮上谱系的成纤维细胞完成。成纤维细胞增殖能力强,具有趋化性。在创面微环境的多种细胞因子的驱动下,成纤维细胞可迁移到伤口部位并转分化为肌成纤维细胞,释放促炎和促纤维化细胞因子,加速伤口收缩,并与成纤维细胞相互作用,促进成熟瘢痕中胶原蛋白等基质的合成。此外,成纤维细胞在创面修复时还会分泌多种细胞外基质。这些细胞外基质不仅能填充创面,促进伤口的再上皮化,还能为内皮细胞的再生和血管新生提供空间支持^[7],加快创面愈合。

二、成纤维细胞可重编程为表皮干细胞

1.表皮干细胞的特性及其在创面愈合中的作用:表皮干细胞是皮肤组织中的一类干细胞,具有自我更新、自我修复和分化成多种表皮细胞的能力。其主要分布在表皮层的基底部,可以分化为角质细胞、色素细胞等多种细胞类型,表皮干细胞被激活后,不仅能维持表皮细胞数量的平衡,还能协助损伤的修复^[8]。表皮干细胞分泌的细胞因子,不仅能促进细胞分化增殖,诱导趋化炎症细胞,还可调节细胞分裂和迁移,进而影响创面愈合。这类细胞因子在一定程度上也能抑制成纤维细胞的生长,降低胶原纤维的合成,从而减少瘢痕^[9]。研究发现 p63 与 p73 的协同调控,可使成人表皮干细胞在应激后发挥功能,促进表皮伤口的愈合,并诱导角质形成细胞编程。在全层伤口中,毛囊和毛囊间表皮的细胞已被证明可迁移到伤口部位。皮肤受伤后基底层的表皮干细胞可以介导皮肤再上皮化,防止屏障功能的丢失。

2.成纤维细胞重编程为表皮干细胞:Kurita 等^[10]在体外通过转导 4 种转录因子(DNP63A、GRHL2、TFAP2A 和 MYC)将人成纤维细胞重编程为表皮干细胞,发现伤口驻留间充质细胞的重编程能使伤口区域重新上皮化,从而减弱正常愈合期的空间限制,促进内源性皮肤的再生。这不仅为治疗皮肤创伤提供了一个新的途径,还可能扩展到其他涉及组织稳态和受损修复的疾病。此外,Yang 等^[11]发现,iPSCs 可分化成存在于毛囊隆突部位、影响毛囊生长和循环的表皮干细胞。这些细胞具有生成所有毛囊谱系的能力,进而重建毛囊的上皮成分和滤泡间表皮。有研究表明人表皮角质形成细胞可重新编程生成人类汗腺,实现在结构和功能上治疗受伤的皮肤组织,促进创面再生性修复^[12],单因子乙二胺结合小分子混合物可以促进重编程和再生汗腺细胞^[13]。CHIR99021、616452 和 TTNBP 等小分子可将人成纤维细胞转化为上皮样细胞,Y27632、ABT869 和 SAG 可进一步促进

上皮样细胞的产生。这种改变上调了 KRT8, KRT18 和 KRT19 等上皮细胞相关基因,并下调了成纤维细胞标记基因^[14]。白细胞介素 11(interleukin-11, IL-11)能促进细胞重编程,限制组织再生过程中纤维化瘢痕形成^[15]。

三、成纤维细胞可重编程为脂肪干细胞

1.脂肪干细胞的特性:脂肪组织来源于干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)是一种具有自我更新能力和多向分化潜能的干细胞。ADSCs 可分化成表皮细胞,促进新生血管的形成和皮肤创面的修复。在伤口愈合过程中,ADSCs 具有很强的迁移能力,可以迅速聚集到受伤部位^[16],通过下调增生性瘢痕中的炎症因子来抑制 I 型胶原和 α -SMA 的表达,进而降低增生性瘢痕的形成^[17]。Kim 等^[18]发现 ADSCs 通过细胞间的直接接触和旁分泌细胞因子加速人成纤维细胞增殖、迁移,同时促进纤连蛋白、I 型和 III 型胶原蛋白的表达,抑制基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)的表达。Nambu 等^[19]证实 ADSCs 可分泌有生物活性的血管内皮生长因子、IL-6、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等促进血管内皮的生长。Jeong 等^[20]将 ADSCs 复合成一种人工皮肤替代物治疗难愈性放射性损伤,最终使患者创面完全愈合。

2.成纤维细胞重编程为脂肪干细胞及其在创面愈合中的作用:在新生毛囊微环境中,骨形态发生蛋白信号通路和脂肪相关转录因子被激活,成纤维细胞表达一些脂肪干细胞的标志物,在一定条件下能被诱导分化为脂肪细胞。同时,成纤维细胞生长因子还能提高脂肪干细胞的分化潜能^[21]。毛囊再生是皮肤脂肪再生的必要条件,再生毛囊策略可能使患有脂肪缺乏疾病的患者受益^[3]。此外,新的脂肪细胞仅在新的毛囊周围形成,说明皮肤创伤后有一个影响组织再生的机会窗口,将肌成纤维细胞转化为脂肪干细胞。值得注意的是脂肪细胞还具有抗菌活性,脂肪生成障碍会导致皮肤感染的机率增加^[22]。Franz 等^[23]发现一旦脂肪细胞迁移到伤口上,就会与血细胞、巨噬细胞协同合作清除伤口的细胞碎片并封闭上皮伤口的缝隙,然后局部释放抗菌肽来修复伤口和抵抗感染。此外,ADSC 可诱导组织重建,改善皮肤再生,有助于减缓瘙痒和调节炎症,其分泌的外泌体可在修复伤口的同时治疗瘢痕并加速组织再生^[24],而且具有高安全性、易获得、易保存等优点^[25]。

四、成纤维细胞可重编程为 iPSCs

1.iPSCs 细胞的生物学特性:将 4 种转录因子(Oct3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4,后简称 OSKM)转入小鼠成纤维细胞,可得到类似胚胎干细胞生物学特性的细胞^[26]。在重编程的早期,开放的体细胞增强子迅速关闭(open to closed, OC)。另一方面,OSKM 直接打开封闭的多能性相关增强子(closed to open, CO)以建立多能性网络。分析 OC/CO 类别中的转录因子结合基因序列,发现与多能性相关的转录因子基因序列只出现在 CO 峰中。其中,OSKM 是最丰富的多能性因子,与报道的先驱功能一致。其他多能性因子如 Tcf/Tfcp2L1/Esrrb 仅在后期出现。Esrrb 将核心多能性因子 Oct4/Sox2 和 Nanog 募集到封闭染色质,激活胚胎干细胞超级增强子来提高重编程效率^[27]。此外,三甲基蛋白 H3 赖氨酸 9(histone H3 lysine9 tri-methylation, H3K9me3)是在多能因子介导的

重编程或谱系重编程过程中形成的主要抑制性修饰^[28],其形成异染色质的能力可限制基因表达并阻止细胞命运的转化^[29],Tfap2c、Dppa2和Dppa4可以促进染色质打开并提高重编程效率^[30-32]。近年来,越来越多的研究聚焦于iPSCs诱导途径。iPSCs不仅具有自我更新的潜力还具有多能性,可以分化成任何类型的成体细胞^[33],并且iPSCs来自于患者自身,避免了免疫排斥的问题,使其在再生医学领域有广泛的应用前景。但是将iPSCs直接进行细胞移植会增加成瘤的风险,所以实践中大多采用iPSCs的分化细胞,以降低其致瘤性。

2.成纤维细胞重编程为iPSCs及其在创面愈合中的作用:iPSCs可以从人成纤维细胞重编程中获得,并且iPSCs在形态、增殖、表面抗原、基因表达、多能细胞特异性基因的表现遗传状态和端粒酶活性等方面都与人类胚胎干细胞相似。Judson等^[34]发现microRNAs可以激活多能性相关基因,促进iPSCs细胞的形成。在不添加任何转录因子的情况下,将miR-302/367转入成纤维细胞中可获得iPSCs。iPSCs可以在含有胶原蛋白IV的培养基上连续应用维甲酸和骨蛋白,在体外分化形成角质细胞。角质细胞组成的角质层可以很好地维持人体皮肤的完整性、保持人体内环境的稳定,而且角质细胞也可以刺激成纤维细胞合成生长因子,进而以双重旁分泌的方式刺激角质形成细胞的增殖。此外,成纤维细胞可以在角质形成细胞的调控下获得肌成纤维细胞表型。Yang等^[11]将iPSCs诱分化为表皮干细胞,可以重建毛囊。Oshima等^[35]认为毛囊具有自我更新和多向分化潜能。另有研究表明,人类iPSCs来源的间充质干细胞释放的外泌体可以促进胶原蛋白合成和血管生成从而加速创面愈合^[36]。

iPSCs衍生的分泌物可作无细胞疗法促进伤口愈合^[37],且体内重编程因子的瞬时诱导通过抑制转化生长因子- β 信号通路减少成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞,降低纤维化活性并减少瘢痕组织的形成^[38]。Clayton等^[39]将iPSC衍生的内皮细胞移植到糖尿病小鼠皮肤会加速伤口愈合,增加CD31和Tie1等血管内皮标志物的表达以及胶原的沉积。将iPSC来源的角质形成细胞移植到全层皮肤创面和烧伤创面的小鼠模型上,有助于再上皮化和无瘢痕创面愈合^[40-41]。Gill等^[42]发现,iPSCs重编程可以使细胞在不丧失功能的情况下恢复活力,即恢复衰老细胞的某些功能,且在疾病相关的基因中发现衰老指标的逆转。虽然真皮成纤维细胞的多样性对诱导和重编程iPSCs的效率有一定影响^[43],但可以采取添加维生素C、p53、脾酪氨酸激酶抑制剂R406等提高重编程效率。维生素C可通过刺激组蛋白去甲基化酶KDM3/4的活性,诱导H3K9me3去甲基化,提高体细胞重编程效率,而小泛素化修饰则是通过下调成纤维细胞相关基因Zeb1/Zeb2/Snai1并上调多能性相关基因Nanog/Sall4/Dppa3/Nr0b1的表达,提高重编程效率^[27]。

成纤维细胞的重编程为创面修复提供了新思路,合理利用成纤维细胞的重编程,不仅可以使受创皮肤表面保持完整,还为其功能的恢复提供了可能。该技术既不涉及伦理问题,还能解决人胚胎干细胞临床应用免疫排斥的难题,具有一定的应用前景。目前,通过纳米制造技术为重编程提供递送平台和使用超声转染等可提高重编程效率和质量,但应用

成纤维细胞的重编程修复创面的技术仍不成熟^[44]。最近对多种广泛应用的iPSCs细胞的遗传安全性检测表明,许多成功建立的细胞在遗传特征上并不安全,无论采用何种体细胞诱导方式,生成的iPSCs细胞都存在着一定程度的遗传或表观遗传异常改变^[45]。总的来说,成纤维细胞的重编程在创面修复研究中具有广阔的应用前景,虽然目前仍存在一些技术难题和安全性问题,但相信随着技术的不断进步,其在临床应用中将发挥越来越重要的作用。期待在不久的将来成纤维细胞的重编程技术能广泛应用于创面组织结构和功能性的治疗。

参 考 文 献

- [1] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration[J]. Nature, 2008, 453(7193): 314-321.
- [2] Coentro JQ, Pugliese E, Hanley G, et al. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 146: 37-59.
- [3] Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, et al. Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing[J]. Science, 2017, 355(6326): 748-752.
- [4] Wang H, Yang Y, Liu J, et al. Direct cell reprogramming: approaches, mechanisms and progress[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(6): 410-424.
- [5] Tani H, Sadahiro T, Yamada Y, et al. Direct reprogramming improves cardiac function and reverses fibrosis in chronic myocardial infarction[J]. Circulation, 2023, 147(3): 223-238.
- [6] Mascharak S, desJardins-Park HE, Davitt MF, et al. Preventing engrailed-1 activation in fibroblasts yields wound regeneration without scarring[J]. Science, 2021, 372(6540): eaba2374.
- [7] Sandri G, Aguzzi C, Rossi S, et al. Halloysite and chitosan oligosaccharide nanocomposite for wound healing[J]. Acta Biomater, 2017, 57: 216-224.
- [8] 刘雪婷,白春雨,关伟军,等.表皮干细胞的生物学特性及其潜在应用[J].生物技术通报,2016(1):29-32.
- [9] 李彬彬,孙培鸣,孙宏伟,等.表皮干细胞研究进展[J].医学研究杂志,2021,50(1):156-159.
- [10] Kurita M, Araoka T, Hishida T, et al. In vivo reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue[J]. Nature, 2018, 561(7722): 243-247.
- [11] Yang R, Zheng Y, Burrows M, et al. Generation of folliculogenic human epithelial stem cells from induced pluripotent stem cells[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3071.
- [12] Sun X, Xiang J, Chen R, et al. Sweat gland organoids originating from reprogrammed epidermal keratinocytes functionally recapitulated damaged skin[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2103079.
- [13] Ji SF, Zhou LX, Sun ZF, et al. Small molecules facilitate single factor-mediated sweat gland cell reprogramming[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 13.
- [14] Guan J, Wang G, Wang J, et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells[J]. Nature, 2022, 605(7909): 325-331.
- [15] Allanki S, Strlic B, Scheinberger L, et al. Interleukin-11 signaling promotes cellular reprogramming and limits fibrotic

- scarring during tissue regeneration[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(37): eabg6497.
- [16] Mazini L, Rochette L, Admou B, et al. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in Wound Healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1306.
- [17] 杨玲玲, 黄悦, 王洪一, 等. 脂肪干细胞抑制炎症对缓解兔耳增生性瘢痕形成效果研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(5): 503-506, 509.
- [18] Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts[J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 48(1): 15-24.
- [19] Nambu M, Kishimoto S, Nakamura S, et al. Accelerated wound healing in healing-impaired db/db mice by autologous adipose tissue-derived stromal cells combined with atelocollagen matrix[J]. *Ann Plast Surg*, 2009, 62(3): 317-321.
- [20] Jeong JH. Adipose stem cells and skin repair[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2010, 5(2): 137-140.
- [21] Shao Y, Chen QZ, Zeng YH, et al. All-trans retinoic acid shifts rosiglitazone-induced adipogenic differentiation to osteogenic differentiation in mouse embryonic fibroblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1693-1702.
- [22] Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection[J]. *Science*, 2015, 347(6217): 67-71.
- [23] Franz A, Wood W, Martin P. Fat body cells are motile and actively migrate to wounds to drive Repair and Prevent Infection[J]. *Dev Cell*, 2018, 44(4): 460-470.e3.
- [24] Kwon HH, Yang SH, Lee J, et al. Combination treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosomes and fractional CO₂ laser for acne scars: a 12-week prospective, double-blind, randomized, split-face study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(18): adv00310.
- [25] 谭景铭, 周胤朴. 脂肪干细胞外泌体应用于瘢痕治疗的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(6): 668-672.
- [26] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [27] Li D, Shu X, Zhu P, et al. Chromatin accessibility dynamics during cell fate reprogramming[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(2): e51644.
- [28] Xie X, Jankauskas R, Mazari AMA, et al. beta-actin regulates a heterochromatin landscape essential for optimal induction of neuronal programs during direct reprogramming[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(12): e1007846.
- [29] Balmer P, Hariton WVJ, Sayar BS, et al. SUV39H2 epigenetic silencing controls fate conversion of epidermal stem and progenitor cells[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(4): e201908178.
- [30] Adachi K, Kopp W, Wu G, et al. Esrrb unlocks silenced enhancers for reprogramming to naive pluripotency[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(2): 266-275.e6.
- [31] Hernandez C, Wang Z, Ramazanov B, et al. Dppa2/4 facilitate epigenetic remodeling during reprogramming to pluripotency[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(3): 396-411.e8.
- [32] Pastor WA, Liu W, Chen D, et al. TFAP2C regulates transcription in human naive pluripotency by opening enhancers[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 553-564.
- [33] Gorecka J, Kostiuk V, Fereydooni A, et al. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 87.
- [34] Judson RL, Babiarz JE, Venere M, et al. Embryonic stem cell-specific microRNAs promote induced pluripotency[J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(5): 459-461.
- [35] Oshima H, Rochat A, Kedzia C, et al. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells[J]. *Cell*, 2001, 104(2): 233-245.
- [36] Zhang J, Guan J, Niu X, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 49.
- [37] Dash BC, Korutla L, Vallabhajosyula P, et al. Unlocking the potential of induced pluripotent stem cells for wound healing: the next frontier of regenerative medicine[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(11): 622-638.
- [38] Doeser MC, Scholer HR, Wu G. Reduction of fibrosis and scar formation by partial reprogramming in vivo[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(8): 1216-1225.
- [39] Clayton ZE, Tan RP, Miravet MM, et al. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells promote angiogenesis and accelerate wound closure in a murine excisional wound healing model[J]. *BioSci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180563.
- [40] Wu R, Du D, Bo Y, et al. Hsp90alpha promotes the migration of iPSCs-derived keratinocyte to accelerate deep second-degree burn wound healing in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1): 145-151.
- [41] Yan Y, Jiang J, Zhang M, et al. Effect of iPSCs-derived keratinocytes on healing of full-thickness skin wounds in mice[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 385(1): 111627.
- [42] Gill D, Parry A, Santos F, et al. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming[J]. *Elife*, 2022, 11: e71624.
- [43] Sacco AM, Belviso I, Romano V, et al. Diversity of dermal fibroblasts as major determinant of variability in cell reprogramming[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4256-4268.
- [44] Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors[J]. *Science*, 2008, 322(5903): 949-953.
- [45] Romanazzo S, Lin K, Srivastava P, et al. Targeting cell plasticity for regeneration: From in vitro to in vivo reprogramming[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 161-162: 124-144.

(收稿日期:2023-06-09)

(本文编辑:张朔)