

·综述·

脂肪干细胞治疗慢性创面优化策略的研究进展

姚丹娜 肖宇杰 冯蓉琴 孙盼盼 魏莱 王洪涛

【摘要】 随着全球人口老龄化进程的加快,糖尿病足溃疡、压力性损伤、静脉溃疡等慢性创面发病率逐年升高,已成为临床救治的难点,严重影响患者生活质量,给医疗系统带来沉重负担。近年来,脂肪干细胞(ADSCs)在慢性创面治疗领域展现出巨大的应用潜力。然而,创面复杂的微环境严重影响ADSCs的存活与功能发挥。为解决这一问题,多种处理策略应运而生。本文聚焦慢性创面治疗中优化ADSCs修复效能的处理策略,从不同预处理方法、细胞因子联合使用以及生物材料与组织工程协同运载等方面,系统综述了近年来各类处理策略在增强ADSCs治疗慢性创面潜力方面的研究进展。同时,深入分析了各策略的作用机制、独特优势及局限性,旨在为推动ADSCs在慢性创面治疗领域的临床应用提供参考。

【关键词】 伤口愈合; 组织工程; 再生医学; 脂肪干细胞; 预处理

[中图分类号] R641 **[文献标志码]** A

Research progress on optimization strategies for adipose-derived stem cells therapy in chronic wounds

Yao Danna, Xiao Yujie, Feng Rongqin, Sun Panpan, Wei Lai, Wang Hongtao. Department of Burns and Cutaneous Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Hongtao, Email: wanght@fmmu.edu.cn

【Abstract】 With the aging of the global population, the incidence of chronic wounds (such as diabetic foot ulcers, pressure injuries, venous ulcers) is increasing year by year, which has become a major challenge in clinical management, seriously compromising patient quality of life and imposing a heavy burden on the healthcare system. In recent years, adipose-derived stem cells (ADSCs) have shown great potential in the field of chronic wound therapy. However, the complex microenvironment of the wound seriously affects the survival and function of ADSCs. To address this challenge, a variety of optimization strategies have emerged. This article focuses on strategies to enhance the therapeutic efficacy of ADSCs for chronic wound treatment, systematically reviewing recent research progress in different treatment strategies, including various pretreatment methods, combination therapies with cytokines, and co-delivery systems utilizing biomaterials and tissue engineering. Furthermore, it critically analyzes the underlying mechanisms, unique advantages, and limitations of each strategy, aiming to provide a reference for advancing the clinical translation of ADSCs in chronic wound therapy.

【Key words】 Wound healing; Tissue engineering; Regenerative medicine; Adipose-derived stem cells; Pretreatment

研究显示,预计到2045年,糖尿病患病率将升至11.9%~21.1%^[1]。慢性创面是糖尿病患者面临的严重并发症,已成为医疗领域的沉重负担,且随着人口老龄化及糖尿病患病率的持续上升,未来这一医疗负担将显著加重^[2]。创面愈合过程涉及炎症反应、细胞增殖与迁移、血管生成、基质沉积及重塑等多个环节^[3]。以糖尿病足、压力性损伤、静脉溃疡为代表的慢性创面,因持续性炎症反应、局部血供不足等多种因素,导致愈合过程受阻。清创、敷料应用等传统临床干

预手段虽能缓解症状,但难以解决愈合延迟的根本问题。在此背景下,干细胞疗法为再生医学提供了新思路^[4]。脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)凭借取材便捷、低免疫原性及多向分化潜能等特点,成为慢性创面修复领域的研究热点。然而,创面局部微环境中的高水平活性氧(reactive oxygen species, ROS)、蛋白酶及炎症因子,会显著抑制移植ADSCs的存活与功能^[5]。因此,寻求有效的处理策略以增强ADSCs对复杂微环境的适应性以及提升其治疗效能,成为突破当前临床治疗瓶颈的关键。以往研究多聚焦于ADSCs的基础治疗潜力,下文系统综述了ADSCs的不同处理策略,揭示其通过促进血管生成、抗炎及抗氧化等协同作用提升疗效的机制,并提出整合生物材料、基因工程与纳米技术的多学科治疗方案,旨为突破ADSCs在慢性创面复杂微环境中的治疗瓶颈提供新思路。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.05.014

基金项目:陕西省重点产业创新链(群)课题(2023-ZDLSF-37);空军军医大学临床研究计划(2023LC2317)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院全军烧伤中心 烧伤与皮肤外科

通信作者:王洪涛,Email: wanght@fmmu.edu.cn

一、ADSCs治疗创面的现状及困难

ADSCs作为重要的干细胞来源,与其他间充质干细胞相比,具有取材微创、来源广泛、无伦理问题及低致瘤性等优势,在临床治疗中更具应用潜力^[6]。研究表明,ADSCs主要通过分化和旁分泌2种途径促进创面修复。一方面,ADSCs具有多向分化潜能,在体外经特定诱导可分化为成纤维细胞、角质形成细胞、上皮细胞等,直接参与组织修复与再生^[7]。另一方面,ADSCs还能够分泌多种细胞因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)等,这些生物活性物质能够调节局部组织微环境,促进细胞增殖并抑制炎症反应,为创面愈合创造有利条件^[8]。研究证实,ADSCs可通过激活血管内皮细胞并借助VEGF1及其他血管活性因子刺激血管生成,从而促进糖尿病小鼠的创面愈合^[9]。近年来研究发现,ADSCs的旁分泌作用不仅通过可溶性因子实现,还可通过外泌体(exosome, Exo)介导。ADSCs-Exo能够传递miRNA和蛋白质,调控细胞间通讯,且具有改善ROS所致损伤的能力^[10]。然而,在实际临床应用中,创面部位与炎症相关的氧化应激会严重影响移植ADSCs的存活与功能。炎症细胞浸润释放的大量ROS可导致ADSCs内氧化还原失衡,过量的ROS会攻击ADSCs的细胞膜,造成脂质过氧化,破坏膜的完整性与流动性,影响细胞对营养物质的摄取和代谢废物的排出。同时,ROS还会损伤线粒体,使其膜电位异常,干扰细胞呼吸链,导致ATP生成减少、能量供应不足,严重影响细胞正常生理活动。在体外模拟糖尿病慢性创面环境的研究中,高糖处理ADSCs后,其ROS水平和氧化应激标志物升高,线粒体膜电位降低,且p16、p21、基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-3、白细胞介素-6和β-半乳糖苷酶等炎症衰老相关指标升高,从而削弱ADSC的治疗潜力^[11]。此外,Li等^[12]在糖尿病大鼠创面模型研究中发现,糖尿病创面中ROS水平升高可诱导ADSCs发生铁死亡,进而导致治疗效果不佳。因此,在将ADSCs应用于创面治疗前,预先诱导细胞产生保护性刺激以提升其在复杂微环境中的生存能力,具有重要临床意义。为此,研究者们积极探索多种处理策略,致力于优化ADSCs的功能特性,为其治疗慢性创面的临床转化提供关键技术支撑。

二、优化ADSCs性能的预处理策略

1. 低氧预处理:慢性创面常伴随缺氧环境,低氧预处理通过将ADSCs置于37℃、5%CO₂的低氧培养箱(氧浓度通常为1%~5%)中处理24~72 h,模拟创面缺氧环境以诱导细胞产生适应性保护反应。此过程中,缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)被激活^[13]。HIF-1α通过上调VEGF的表达,激活VEGF/VEGFR2轴,进而通过PI3K/Akt信号通路促进ADSCs分泌促血管生成因子^[14]。同时,经缺氧预处理的ADSCs还可通过SDF-1α/CXCR4轴增强细胞对氧-葡萄糖剥夺的耐受能力,并促进血管生成,为创面愈合创造有利条件^[15]。值得注意的是,低氧预处理后的ADSCs-Exo中miR-21-5p表达量显著升高。高表达的miR-21-5p可通过调控HIF-1α/VEGF/Akt通路,促进糖尿病小鼠创面血管生成与胶原沉积,使创面愈合速度提升40%^[16]。此外,Hu等^[17]研究发现,低

氧预处理可使ADSCs-Exo中circ-Snhg11表达水平升高,经circ-Snhg11修饰的ADSCs-Exo通过激活miR-144-3p/NFE2L2/HIF1-α信号传导提高其存活率并维持内皮细胞功能,为糖尿病足溃疡的治疗提供了新策略。多项研究证实,低氧预处理可增强ADSCs的治疗效果,但其长期安全性和潜在副作用仍有待后续临床试验的充分评估。此外,缺氧条件的控制较为复杂,可能影响细胞正常代谢,如何优化低氧预处理的条件与方式以获得最佳治疗效果,仍需进一步研究验证。

2. 机械刺激预处理:机械拉伸作为组织工程领域广泛应用的预处理手段,通过细胞张力系统对细胞施加周期性机械拉伸,已被证实可调节多种细胞类型的自我更新与分化平衡^[18]。Xue等^[19]探究不同强度机械力与ADSCs旁分泌功能的关系,发现10%拉伸组的VEGF和bFGF表达量显著高于0%、12%及15%拉伸组。该研究不仅证实机械力可调控ADSCs的旁分泌功能,还确定了优化ADSCs分泌蛋白、促进血管生成与胶原沉积的最佳力学条件,并将ADSCs条件培养基应用于皮肤扩张区域以促进皮肤再生。He等^[20]采用0.5 Hz频率、10%振幅的机械拉伸对ADSCs处理24 h,研究发现细胞在体外表现出更强的存活力与免疫调节特性。这种预处理通过诱导ADSCs释放细胞因子及趋化因子,能有效改善局部炎症微环境,促进抗炎型M2样巨噬细胞极化,进而加速慢性创面愈合进程。研究显示,机械拉伸可通过激活细胞的机械感应信号通路,如MAPK和PI3K/Akt信号通路,显著促进ADSCs的增殖、促愈合因子分泌及抗炎反应,这对于慢性创面修复具有重要作用^[21]。在临床应用中,由于患者身体状况、创面类型和严重程度存在差异,制定个体化的机械刺激强度、持续时间等参数是实现有效治疗的关键。但目前该领域的研究相对较少,缺乏系统的标准规范,亟待进一步深入研究。

3. 电磁场(electromagnetic fields, EMFs)预处理:EMFs作为一种非侵入性物理刺激,在干细胞生物学与再生医学领域展现出独特优势。研究表明,EMFs可通过调节干细胞的分化、增殖、细胞周期、代谢以及细胞因子和生长因子的分泌,增强干细胞的再生特性^[22-23]。研究发现,极低频电磁场(extremely low frequency electromagnetic fields, ELF-EMFs)对ADSCs的预处理具有积极作用。经ELF-EMFs处理后,ADSCs细胞活力显著提高,同时,ELF-EMFs处理组中ADSCs胶原蛋白沉积增多,表明ELF-EMFs能够增强ADSCs分泌细胞外基质的能力^[24]。然而,EMFs对ADSCs作用的具体机制尚未明确,未来研究可进一步探讨不同频率及持续时间的EMFs对ADSCs促进慢性创面修复的作用机制,以期优化治疗方案,提升慢性创面的愈合质量和速度。

4. 药物预处理:创面难愈合的原因之一在于血管生成能力减弱,导致氧气、营养物质等关键因素无法有效输送至损伤区域,进而阻碍愈合过程中的组织再生^[4]。大量研究证实,采用不同药物对ADSCs进行预处理后,可通过上调促血管生成因子表达增强其促血管生成能力,从而有效加速创面愈合进程。Tao等^[25]将经二甲双胍预处理的ADSCs皮下注射至小鼠创面模型,发现创面血管生成显著增强,且体外研究发现二甲双胍可通过增强ADSCs的自噬作用,促进其分泌VEGF-a,进而发挥促血管生成作用。另一项研究探讨了经α-酮戊二酸(alpha-ketoglutaric acid, α-KG)预处理的ADSCs对酸烧伤

创面愈合及创面内细胞存活的影响,结果显示,α-KG处理可诱导ADSCs迁移能力增强,显著上调VEGF和FGF-2的表达,同时使细胞外基质沉积和微血管密度增加,显著加速创面愈合^[26]。

此外,创面部位的氧化应激会损伤细胞正常功能。研究表明,姜黄素可通过诱导血红素加氧酶-1的表达保护ADSCs免受氧化应激损伤^[27]。Azam等^[28]将经姜黄素预处理的ADSCs注射至大鼠烧伤创面后,发现创面炎症细胞浸润减少。分子水平检测显示,促炎因子表达显著降低,而促血管生成因子及胶原标志物表达显著增加。与未处理组相比,姜黄素预处理ADSCs的创面愈合率更高且再上皮化进程提前。通过在ADSCs体外培养基中添加低剂量还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和褪黑素,分析干细胞衰老、迁移、多向分化潜能和ROS含量等细胞功能,结果显示GSH和褪黑素可减缓细胞衰老、促进细胞迁移,并通过抑制ROS生成维持干细胞的干性和多向分化潜力^[29]。因此,药物预处理为优化ADSCs的治疗效果提供了一种新的实用策略,可通过添加特定物质改善ADSCs的生物学特性。然而,药物的长期使用可能引发系统性副作用。因此,在实际应用中,需充分考虑药物的安全性及潜在副作用,以确保患者在获得有效治疗的同时,最大限度减少药物带来的不良影响。

5. 基因修饰预处理:尽管基于ADSCs的治疗是促进创面愈合的有效策略,但其异质性可能导致治疗效果欠佳。基因工程技术能够通过定向调控增强ADSCs的功能特性,从而充分发挥其在创面治疗领域的潜在价值^[30]。Srifa等^[31]在糖尿病小鼠模型中发现,经Cas9-AAV6靶向基因工程改造的ADSCs能高水平分泌PDGF和VEGF,从而提升植入后的创面愈合速率。此外,基因修饰可增强ADSCs的存活、增殖与分化能力,进而有效促进组织再生并减少代谢相关并发症^[32]。HIF-1 α 过表达是一种常见且有效的基因修饰策略。研究发现,过表达HIF-1 α 的ADSCs在高糖和低氧条件下,能有效促进糖尿病创面的闭合,其机制与增强ADSCs的旁分泌功能和细胞存活有关^[33]。此外,HIF-1 α 过表达能显著上调ADSCs中ALP、RUNX2、COL-1和BMP2等mRNA及蛋白质的表达,通过HIF-1 α /VEGF/Akt/mTOR信号通路,使ADSCs在慢性创面治疗中展现出巨大潜力^[34]。Li等^[35]发现ADSCs均表达血小板衍生生长因子受体β(platelet-derived growth factor receptor-beta, PDGFR-β),且其表达水平随传代呈动态降低趋势。通过诱导ADSCs内源性过表达PDGFR-β,可激活Akt信号通路,显著提升ADSCs存活能力与旁分泌功能。体内实验进一步证实,将过表达PDGFR-β的ADSCs移植至糖尿病小鼠创面后,细胞存活率更高,血管生成更丰富。基因编辑虽能精准调控ADSCs功能,但存在潜在基因风险,基因编辑脱靶效应等可能会引发不可预测的基因突变或其他生物学效应,对患者健康构成潜在风险。因此,需进行严格的安全性评估及长期随访。

三、细胞因子联合应用策略

在慢性创面治疗中,细胞因子常与ADSCs联合应用,通过协同调控促进组织修复。其中,VEGF作为最常用的细胞因子之一,通过结合ADSCs表面的受体,激活下游信号通路,驱动ADSCs向创面迁移并参与血管新生过程。Kim等^[36]研究发现,经VEGF165处理的干细胞移植植物在体内能显著增殖并分

化为肌肉组织,同时伴有血管形成。同样,Ebrahim等^[37]发现,将富含血小板血浆中的生长因子与ADSCs联合应用,可通过调节Notch信号通路、促进血管生成,加速糖尿病创面愈合进程。此外,创面微环境中还存在白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等多种炎症因子,其与ADSCs的相互作用也成为研究热点。Leong等^[38]研究发现,细胞表面脂质体中持续释放的TNF-α可激活细胞内相关信号通路,增强细胞分泌活性,进而显著改善移植ADSCs的激活状态,对多种损伤修复具有积极作用。研究表明,采用干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)和TNF-α联合预处理ADSCs,可改善其再生和抗纤维化特性,增强ADSCs增殖能力与免疫调节功能,进而促进组织修复,并减少慢性创面的纤维化程度^[39]。该研究证实,细胞因子的联合应用是优化ADSCs治疗潜力的有效策略,尤其适用于与纤维化相关疾病的治疗及受损组织的创面愈合。然而,长期使用细胞因子可能引发免疫反应等副作用。因此,在临床应用中需明确不同细胞因子与ADSCs的相互作用机制。同时,结合先进的生物技术与材料科学,开发更稳定、高效的细胞因子递送系统,以提升其利用效率和靶向性,是未来该领域的重要研究方向。

四、生物材料协同递送策略

近年来,生物材料作为创面敷料的应用价值日益凸显。理想支架材料需满足多重性能要求:第一,具备适宜的孔隙率,以便负载细胞或生物因子;第二,具有低免疫原性与良好的组织相容性,从而避免引发异物免疫反应;第三,具有适度的机械强度与可塑性,可根据创面塑形且维持强度;第四,具备良好的黏附性,有助于细胞的黏附与迁移,提供3D微环境与力学支撑,协同调节创面免疫微环境^[40]。天然材料凭借优异的组织相容性、可降解性及低免疫原性,对ADSCs的黏附和生长具有促进作用,在皮肤组织工程支架制造中得到广泛应用。其中,用于皮肤组织工程的天然材料包括纤维蛋白、胶原蛋白、明胶、透明质酸、壳聚糖等^[41]。Kong等^[42]采用光交联重组人Ⅲ型胶原蛋白水凝胶封装ADSCs,构建递送系统以促进糖尿病小鼠创面愈合。该水凝胶在创面部位发生局部交联,为ADSCs搭建稳定的3D微环境,从而保障细胞功能的高效发挥。体内研究表明,水凝胶递送方式延长了ADSCs在创面内的保留时间,增强了其免疫调节能力,同时促进新生血管形成、肉芽组织生成及细胞外基质重塑,加速了糖尿病小鼠创面的愈合进程。此外,Tang等^[43]开发的可注射明胶水凝胶作为生物活性支架,能有效调节慢性创面的高度炎症状态,促进M1型巨噬细胞向M2型极化。

基于合成材料与复合材料的水凝胶在递送ADSCs治疗慢性创面愈合方面也展现出巨大潜力。Tyeb等^[5]提出一种组合方法,将ADSCs递送至包被层黏连蛋白的抗氧化明胶-丝胶蛋白支架上,并在糖尿病溃疡大鼠模型中验证其适用性。结果显示,负载ADSCs的支架材料可增强组织再生、胶原蛋白重塑及血管生成能力。Sun等^[44]制备了具有近红外光响应控释功能的核酸载体纳米复合水凝胶,通过调控PI3K-Akt和cAMP信号通路,在糖尿病小鼠创面模型中证实该水凝胶可有效促进血管生成、减缓炎症反应并引导组织再生,从而加速创面愈合进程。

天然支架具有良好的生物相容性,而人工合成支架可针对特定创面环境进行设计。虽然水凝胶生物材料在创面愈合领域的应用日益广泛,但其疗效与安全性仍缺乏充足的临床证据支撑。在处理复杂创面时,水凝胶面临诸多挑战。例如,传统水凝胶在填充不规则创面、关节活动限制及抗菌性能等方面存在不足。同时,由于缺乏标准化的治疗方案与指南,水凝胶的临床应用存在较大差异。此外,部分高性能水凝胶的制备成本较高,这在一定程度上制约了其临床转化与推广应用。

五、总结与展望

ADSCs处理策略在慢性创面治疗领域已展现出显著潜力,为解决慢性创面愈合难题提供了新的方向。在选择处理方法时,需综合考量治疗目的、细胞来源、患者个体差异及安全性等因素,选择适宜的处理方法,从而实现最佳治疗效果。然而,目前这些策略大多仍处于实验阶段,面临诸多挑战与局限性。例如,预处理条件的精准调控、操作流程的规范化,以及安全性与有效性的验证等方面,均需进一步深入研究和优化。此外,ADSCs的异质性问题同样不容忽视,其在不同创面类型中的具体作用机制、疗效差异以及最佳给药方式和剂量等问题尚未完全明确。在临床转化过程中,如何实现高质量ADSCs的规模化生产以及个性化治疗方案的制定,也是亟待解决的问题。随着生物材料、基因工程和纳米技术等相关领域的快速发展,ADSCs处理策略有望得到进一步优化和创新。例如,通过设计具有优异生物相容性和生物可降解性的新型支架材料,可为ADSCs提供更稳定的3D微环境;利用纳米技术实现药物或基因的靶向递送和可控释放,可以提高预处理的效率和特异性;结合生物信息学与人工智能等手段,可以更精准地筛选和优化预处理策略。未来,通过多学科的交叉融合和深入研究,有望突破ADSCs预处理策略在慢性创面治疗中的临床应用瓶颈,为患者提供更安全、更有效的治疗选择,其应用前景十分广阔。

参 考 文 献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] Wang Y, Wang C, Zheng L. Bibliometric analysis of systematic review and meta-analysis on diabetic foot ulcer [J]. *Helicon*, 2024, 10(6): e27534.
- [3] Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 599-616.
- [4] Veith AP, Henderson K, Spencer A, et al. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 97-125.
- [5] Tyeb S, Shiekh PA, Verma V, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) loaded gelatin-sericin-laminin cryogels for tissue regeneration in diabetic wounds [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(2): 294-304.
- [6] Kocan B, Maziarz A, Tabarkiewicz J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1653254.
- [7] Gandolfi S, Sanouj A, Chaput B, et al. The role of adipose tissue-derived stromal cells, macrophages and bioscaffolds in cutaneous wound repair [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 85.
- [8] An Y, Lin S, Tan X, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12993.
- [9] Hu Y, Tao R, Chen L, et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 150.
- [10] Li Y, Xiao Y, Shang Y, et al. Exosomes derived from adipose tissue-derived stem cells alleviated H₂O₂-induced oxidative stress and endothelial-to-mesenchymal transition in human umbilical vein endothelial cells by inhibition of the mir-486-3p/Sirt6/Smad signaling pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 39.
- [11] Dong Y, Zhang Y, Li F, et al. GKT137831 in combination with adipose-derived stem cells alleviates high glucose-induced inflammation and improves diabetic wound healing [J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 115(5): 882-892.
- [12] Li S, Li Y, Wu Z, et al. Diabetic ferroptosis plays an important role in triggering inflammation in diabetic wound [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(4): E509-E520.
- [13] Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, et al. Hypoxia enhances proliferation of human adipose-derived stem cells via HIF-1 α activation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139890.
- [14] Li S, Sun J, Yang J, et al. Gelatin methacryloyl (GelMA) loaded with concentrated hypoxic pretreated adipose-derived mesenchymal stem cells(ADSCs) conditioned medium promotes wound healing and vascular regeneration in aged skin [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 11.
- [15] Zhao Y, Zhang M, Lu GL, et al. Hypoxic preconditioning enhances cellular viability and pro-angiogenic paracrine activity: the roles of VEGF-A and SDF-1 α in rat adipose stem cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 580131.
- [16] Wang J, Wu H, Peng Y, et al. Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 202.
- [17] Hu N, Cai Z, Jiang X, et al. Hypoxia-pretreated ADSC-derived exosome-embedded hydrogels promote angiogenesis and accelerate diabetic wound healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 157: 175-186.
- [18] He J, Fang B, Shan S, et al. Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 226.
- [19] Xue Z, Hu D, Tang H, et al. Mechanical force regulates the paracrine functions of ADSCs to assist skin expansion in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 250.
- [20] He J, Shan S, Jiang T, et al. Mechanical stretch preconditioned adipose-derived stem cells elicit polarization of anti-inflammatory M2-like macrophages and improve chronic wound healing [J]. *FASEB J*, 2024, 38(10): e23626.
- [21] Fang B, Liu Y, Zheng D, et al. The effects of mechanical stretch on the biological characteristics of human adipose-derived stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4244-4255.

- [22] Maziarz A, Kocan B, Bester M, et al. How electromagnetic fields can influence adult stem cells: positive and negative impacts [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 54.
- [23] Sendera A, Pikuła B, Banaś-Ząbczyk A. Preconditioning of mesenchymal stem cells with electromagnetic fields and its impact on biological responses and "fate"-potential use in therapeutic applications [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(11): 285.
- [24] Zerillo L, Coletta CC, Madera JR, et al. Extremely low frequency-electromagnetic fields promote chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells through a conventional genetic program [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10182.
- [25] Tao Z, Liu L, Wu M, et al. Metformin promotes angiogenesis by enhancing VEGFa secretion by adipose-derived stem cells via the autophagy pathway [J]. *Regen Biomater*, 2023, 10: rbad043.
- [26] Li S, Zhao C, Shang G, et al. α -ketoglutarate preconditioning extends the survival of engrafted adipose-derived mesenchymal stem cells to accelerate healing of burn wounds [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 439(1): 114095.
- [27] Cremers NA, Lundvig DM, van Dalen SC, et al. Curcumin-induced heme oxygenase-1 expression prevents H_2O_2 -induced cell death in wild type and heme oxygenase-2 knockout adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17974-17999.
- [28] Azam M, Ghufran H, Butt H, et al. Curcumin preconditioning enhances the efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cells to accelerate healing of burn wounds [J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab021.
- [29] Liao N, Shi Y, Zhang C, et al. Antioxidants inhibit cell senescence and preserve stemness of adipose tissue-derived stem cells by reducing ROS generation during long-term in vitro expansion [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 306.
- [30] Levy O, Kuai R, Siren EMJ, et al. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(30): eaba6884.
- [31] Srifa W, Kosaric N, Amorin A, et al. Cas9-AAV6-engineered human mesenchymal stromal cells improved cutaneous wound healing in diabetic mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2470.
- [32] Lopez-Yus M, García-Sobreviela MP, Del Moral-Bergos R, et al. Gene therapy based on mesenchymal stem cells derived from adipose tissue for the treatment of obesity and its metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7468.
- [33] Xu J, Liu X, Zhao F, et al. HIF1 α overexpression enhances diabetic wound closure in high glucose and low oxygen conditions by promoting adipose-derived stem cell paracrine function and survival [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 148.
- [34] Song S, Zhang G, Chen X, et al. HIF-1 α increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis via the HIF-1 α /VEGF/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 257.
- [35] Li Y, Li D, You L, et al. dCas9-based PDGFR- β activation ADSCs accelerate wound healing in diabetic mice through angiogenesis and ECM remodeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5949.
- [36] Kim MH, Hong HN, Hong JP, et al. The effect of VEGF on the myogenic differentiation of adipose tissue derived stem cells within thermosensitive hydrogel matrices [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(6): 1213-1218.
- [37] Ebrahim N, Dessouky AA, Mostafa O, et al. Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 392.
- [38] Leong J, Hong YT, Wu YF, et al. Surface tethering of inflammation-modulatory nanostimulators to stem cells for ischemic muscle repair [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 5298-5313.
- [39] Brizio M, Mancini M, Lora M, et al. Cytokine priming enhances the antifibrotic effects of human adipose derived mesenchymal stromal cells conditioned medium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 329.
- [40] Wang P, Cai F, Li Y, et al. Emerging trends in the application of hydrogel-based biomaterials for enhanced wound healing: a literature review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt 1): 129300.
- [41] Sridhar R, Lakshminarayanan R, Madhaiyan K, et al. Electrosprayed nanoparticles and electrospun nanofibers based on natural materials: applications in tissue regeneration, drug delivery and pharmaceuticals [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(3): 790-814.
- [42] Kong W, Bao Y, Li W, et al. Collaborative enhancement of diabetic wound healing and skin regeneration by recombinant human collagen hydrogel and hADSCs [J]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(29): e2401012.
- [43] Tang Y, Tong X, Conrad B, et al. Injectable and in situ crosslinkable gelatin microribbon hydrogels for stem cell delivery and bone regeneration in vivo [J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 6035-6047.
- [44] Sun Y, Li Y, Ding X, et al. An NIR-responsive hydrogel loaded with polydeoxyribonucleotide nano-vectors for enhanced chronic wound healing [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122789.

(收稿日期: 2025-05-27)

(本文编辑: 刘汝玉)