

脂肪组织及其衍生物在皮肤修复与再生中的应用

金方¹ 汤宋佳² 韩春茂¹ 王新刚¹ 张惟³

【摘要】 创面愈合是一个动态连续的过程,每个阶段均受到内外环境信号的精密调控。脂肪组织包含多种细胞类型及信号分子,且易于获取。脂肪组织及其衍生物对新生血管形成、胶原沉积、全层皮肤移植存活以及改善移植表皮细胞存活等创面愈合过程具有积极作用。该文对人体脂肪组织及其衍生物在皮肤修复与再生领域中应用的研究进展进行总结。

【关键词】 脂肪组织; 伤口愈合; 组织工程; 皮肤修复与再生

【中图分类号】 R641 【文献标志码】 A

Application of adipose tissue and its derivatives in skin repair and regeneration Jin Fang¹, Tang Songjia², Han Chunmao¹, Wang Xingang¹, Zhang Wei³. ¹Department of Burns and Wound Repair, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China; ²Department of Plastic and Aesthetic Surgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China; ³Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China
Corresponding author: Zhang Wei, Email: 21818265@zju.edu.cn

【Abstract】 Wound healing is a dynamic and continuous process, where each phase is precisely regulated by signals from both internal and external environments. Adipose tissue contains various cell types and signaling molecules, and it is easy to obtain. Adipose tissue and its derivatives are beneficial for key processes in wound healing, such as neovascularization, collagen deposition, full-thickness skin graft survival, and improved survival of epidermal cells in transplants. This article reviews the research progress on the application of human adipose tissue and its derivatives in the field of skin repair and regeneration.

【Key words】 Adipose tissue; Wound healing; Tissue engineering; Skin repair and regeneration

各种急慢性致伤因素如烧伤、创伤、体表肿瘤切除、慢性溃疡等,均可导致皮肤组织缺损,这也是当前临床面临的重大挑战。虽然皮肤具有自我修复能力,但当缺损范围较大或深及全层时,常因真皮基质丢失、皮肤附属器破坏及再生微环境紊乱而难以实现功能性愈合^[1]。因此,突破传统瘢痕修复模式,建立高效再生性修复策略,已成为组织工程与再生医学领域亟待攻克的核心问题。目前,临床上用于治疗皮肤缺损的主流方法为自体或异体皮片移植、负压治疗、生物敷料覆盖及干细胞移植等。然而,这些疗法仍受多重瓶颈制约,包括自体移植易引发供区二次损伤且供区有限,异体移植存在免疫排斥风险;外源性生长因子易被创面蛋白酶降解;间充质干细胞移植后存活率低,旁分泌作用时间短暂。尽管上述方法在一定程度上促进了创面愈合,但在调控慢性炎症、促进血管生成和真皮重建等方面仍存在明显不足。因此,亟需探索具有多重修复潜能的新型治疗手段,以更有效地应对复杂创面的修复需求。脂肪组织及其衍生物凭借其天然生物

相容性、多重修复机制及可工程化特性,成为皮肤再生领域的研究焦点。其中,脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)、基质血管组分(stromal vascular fraction, SVF)、脱细胞脂肪基质(decellularized adipose matrix, dECM)及细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等成分通过调控免疫微环境、促进血管生成与胶原沉积等多重机制,在急慢性创面愈合中展现出良好的修复潜力^[2]。现对脂肪组织及其衍生物在皮肤修复与再生领域中的应用及作用机制进行综述。

一、脂肪组织的获取

脂肪组织及其衍生物用于创面修复的首要前提是获取足量且高活性的脂肪组织,临床上主要通过手术切除与吸脂2种方式实现。手术切除能够保留脂肪组织的天然结构与生物活性,但会在供区留下明显切口及瘢痕,影响美观与患者舒适度;而传统负压吸脂虽能在短时间内回收大量组织,却易破坏细胞膜与细胞外基质,降低细胞存活率。注射器吸脂因负压较低,可更好地保护脂肪细胞完整性,虽耗时稍长,但有助于维持细胞活力。为减少出血和疼痛,吸脂时常使用含克萊因溶液、利多卡因及肾上腺素的肿胀液,但其酸性成分及利多卡因毒性可引发术中、术后不适。研究发现,在肿胀液中加入碳酸氢钠,不但可显著提高脂肪细胞存活率,还能有效缓解患者疼痛^[3]。因此,脂肪组织收集应在最大化回收量与最小化细胞损伤之间寻求平衡,以确保后续皮肤修复与

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.04.013

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2403100)

作者单位: 310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院烧伤与创面修复科¹; 310006 杭州市第一人民医院医疗美容科²; 310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院整形科³

通信作者: 张惟, Email: 21818265@zju.edu.cn

再生应用中脂肪组织的形态与功能。

二、脂肪组织及其衍生生物的种类与制备方法

脂肪组织是一种含有多种生物活性因子和三维基质结构的优质再生资源。根据其提取方法与细胞成分的差异,主要分为以下几类衍生物:ADSCs、ADSCs 条件培养基(adipose-derived stem cells conditioned medium, ADSCs-CM)、SVF、脂肪组织来源的EVs(如外泌体、微囊泡、凋亡小体)以及dECM。以上各类衍生物因其组成与功能的不同,在创面修复的免疫调节、血管生成和基质重塑等方面发挥互补且协同的作用。

1.ADSCs: ADSCs 通常通过胶原酶消化抽吸脂肪组织获得,经密度梯度离心去除杂质后,采用贴壁培养技术分离具有自我更新能力及多向分化潜能的细胞群。所分离细胞表面表达 CD90、CD73、CD105 等间充质干细胞标志,并具备向脂肪细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞等多系分化的能力。

2.ADSCs-CM: ADSCs-CM是将ADSCs在特定体外培养条件下分泌的可溶性因子上清液,经离心、过滤(可选浓缩)去除细胞与杂质而制得的富集培养液。ADSCs-CM富含血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)等修复相关因子,可促进成纤维细胞增殖及血管生成,具有抗氧化与抗炎作用。与直接应用细胞相比,ADSCs-CM制备简便、生物安全性更高,避免了免疫排斥和异源细胞带来的潜在风险。

3.脂肪组织来源的EVs: ADSCs等脂肪组织衍生干细胞会分泌多种类型的EVs,包括外泌体、微囊泡及凋亡小体。这些EVs通过携带蛋白质、核酸和脂质等生物活性分子,发挥重要的旁分泌调节作用,其功能的实现依赖于高质量的分离与制备工艺。常规制备流程包括:在无血清或低血清条件下培养ADSCs,收集上清液并通过差速离心、过滤等方式去除细胞杂质;随后可采用超速离心、聚合物沉淀、膜过滤、商业试剂盒或微流控芯片等技术手段提取EVs。不同方法在纯度、得率、操作复杂度及后续功能保持方面各有优劣,其中超速离心仍为当前最常用且公认的金标准方法。此外,EVs的鉴定常采用透射电子显微镜、纳米颗粒追踪分析检测特异性表面标志蛋白进行质量控制。

4.SVF: SVF是从富含血管与细胞外基质的脂肪组织中分离获得的一种异质性细胞群,包含成熟脂肪细胞、脂肪前体细胞、成纤维细胞、周细胞、巨噬细胞、内皮祖细胞及间充质基质细胞等多种成分^[4]。根据其制备方法和组成的不同,SVF可分为细胞型SVF(cellular stromal vascular fraction, cSVF)和组织型SVF(tissue stromal vascular fraction, tSVF)^[2]。cSVF通常采用胶原酶、胰蛋白酶或分散酶等酶消化法,在37℃条件下振荡消化约1h,以破坏脂肪细胞结构;随后加入完全培养基终止反应,离心、洗涤并过滤去除上清,所得沉淀即为单细胞悬液。cSVF操作简便且富含多种生长因子和细胞因子,研究显示其在促进血管生成方面具有显著优势^[5]。传统酶解法虽能高效分离SVF,但可能因酶制剂活性批次波动、大量破坏三维细胞外基质结构、诱导ADSCs过早分化及酶残留激活补体引发炎症^[6,9]。相对而言,机械物理法在松解脂肪组织的同时部分保留血管周围基质和细胞外基质支架,形成包含细

胞与微型支架的三维混合物。tSVF不仅避免了酶毒性,还能提供原生物理支撑和生化信号,可显著减少细胞凋亡并提高移植存活率。

5.dECM: dECM由蛋白质、多糖、蛋白聚糖、生长因子及生物力学信号分子组成,其三维超微结构对细胞黏附、迁移和功能维持至关重要^[10]。脂肪来源dECM富含VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等修复因子,能够营造理想的生化微环境,制备时需去除细胞与脂质以降低免疫原性和炎症风险,同时最大限度保留dECM蛋白组学及流变特性^[11]。常见制备流程为物理预处理初步去细胞及化学/酶学脱脂脱细胞。所得dECM为稳定、几乎无免疫原性的天然高分子支架,既保留原生生物活性,又为组织再生和创面修复提供理想基质^[12-13]。

三、脂肪组织及其衍生物在皮肤修复与再生中的应用及作用机制

1.自体脂肪移植(autologous fat grafting, AFG): AFG因其来源易获得、良好的生物相容性及内源性干细胞资源,被越来越多地用于软组织缺损和难愈性创面的修复。AFG在多种创面类型中均能提高创面愈合率、缩短创面愈合时间,并改善瘢痕质量,且并发症发生率较低^[14]。常规移植流程包括供区选择、脂肪收集、组织再加工与局部注射,优先选用大腿内侧或下腹部供区,以获取更高脂肪细胞密度和ADSCs含量,从而提升移植物存活率^[15]。然而,AFG仍受限于供区脂肪量不足、移植物存活率低且体积吸收率高^[16]。同时,该方法常需多次注射以维持效果。微血管病变与代谢异常会进一步削弱糖尿病慢性创面患者中移植物功能,降低存活细胞比例,严重影响疗效持久性^[17]。此外,个体差异、操作技术和脂肪制备方法的异质性,以及感染风险和患者年龄、体重指数、糖尿病等基础状况,均影响移植后创面愈合质量。

缺血性坏死是自体脂肪移植细胞死亡的主要原因,大量移植物细胞在术后24h因缺氧坏死。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)因富含多种生长因子被广泛联合应用,其可促进移植物血管生成与上皮化,增强干细胞增殖与分化潜能,减少凋亡,并通过诱导内皮细胞分泌促血管生成因子,为移植物持续提供营养支持,从而提升其存活率^[18-20]。

2.ADSCs: ADSCs通过分泌多种生物活性因子调节免疫细胞的表型和功能,从而加速创面由炎症期向促愈合期的过渡。ADSCs可诱导巨噬细胞由促炎表型向促修复表型转化^[21]。M2型巨噬细胞具有促进细胞外基质沉积和招募调节性T细胞的能力,从而为组织修复创造有利的免疫微环境^[22]。此外,局部注射ADSCs还能降低炎症因子水平,从而减轻局部炎症反应^[23]。在增殖期,ADSCs通过分泌多种生长因子,激活创周内源性细胞的增殖和迁移,促进再上皮化;通过分泌VEGF等促血管生成因子,加快血管形成,改善创面供氧条件。ADSCs还具有与受损细胞进行线粒体交换的能力,不仅能感知并吞噬坏死细胞释放的线粒体,还能通过线粒体捐赠,帮助周围受损细胞维持能量稳态,增强其再生能力^[24-25]。这些机制共同构成了ADSCs在皮肤创面修复中的多层次调控作用。

由于具有低免疫原性,ADSCs在同种异体应用中被证实可有效促进急性和慢性创面的愈合^[26]。除广泛的旁分泌作

用外,ADSCs还具有直接分化为成纤维细胞的能力^[27]。在特定诱导条件下,ADSCs可表达黑色素细胞相关标志物,显示其具备向黑色素细胞分化的潜力^[28-29]。然而,目前尚无明确的临床证据表明ADSCs能够替代表皮细胞,其向皮肤相关细胞谱系分化的机制也有待进一步研究。此外,一些机制研究揭示了特定信号通路在ADSCs功能调节中的作用。Huang等^[30]报道Rab37通过调控热休克蛋白90- α 和基质金属蛋白酶抑制因子-1的分泌,促进ADSCs向内皮细胞分化,从而加速糖尿病创面的愈合。Ebrahim等^[31]发现PRP与ADSCs联合应用可通过激活Notch通路,增强血管生成和表皮干细胞的增殖,进而加快创面修复进程。

在细胞外基质生成方面,ADSCs同样发挥重要作用。其可分泌多种结构蛋白,为创面修复提供力学支撑和细胞附着位点^[32]。与同源成纤维细胞相比,ADSCs表现出更强的迁移能力,并能合成富含蛋白水解酶和Ⅲ型胶原的dECM,这可能有助于重塑组织微环境^[33]。然而,ADSCs的直接注射往往面临细胞流失、局部环境不利因素抑制其生物活性等挑战。因此,近年来越来越多的研究致力于开发生物材料载体,以构建支持ADSCs生存与功能发挥的微环境。研究发现,与单独注射ADSCs相比,将其与支架材料联合应用能显著增强ADSCs在创面中的增殖、迁移与分化能力,从而提升治疗效果^[34]。Eke等^[35]则设计了改性明胶/透明质酸交联水凝胶,为ADSCs提供了良好的增殖和血管生成微环境。

3.ADSCs-CM: ADSCs-CM中富含多种具有促愈合、促血管生成、免疫调节及抗炎特性的活性物质^[36]。ADSCs-CM能够有效促进成纤维细胞与角质形成细胞的增殖和迁移^[37]。鉴于ADSCs具有高度的可塑性,体外培养条件的改变可显著影响其分泌谱,进而获得成分多样、适应多种临床需求的条件培养基。例如,三维培养条件下获得的ADSCs-CM中富含半乳凝素-1,可加速人角质形成细胞和成纤维细胞的迁移与增殖^[38];而经低氧预处理的ADSCs-CM可改善糖尿病小鼠的热觉和机械性痛觉敏感性,恢复表皮内神经纤维密度,减少神经元和雪旺细胞凋亡,并缓解慢性神经炎症^[39]。此外,ADSCs-CM还能通过抑制TGF- β 1/Smad信号通路,阻断真皮成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,从而减少瘢痕形成^[40];其通过下调p38/MAPK通路也可进一步抑制瘢痕组织的生成^[41]。

ADSCs-CM的应用克服了干细胞直接移植的多项障碍,如免疫原性、致瘤风险、栓塞可能性及遗传不稳定性等安全问题。其作为一种即用型细胞外分泌产物,避免了干细胞治疗中对大规模体外扩增和冻存的需求,且无需添加冻存保护剂即可长期储存而不影响生物活性^[42]。

4.ADSCs分泌的EVs: EVs是细胞间通讯的重要媒介,能够促进DNA、RNA、蛋白质和脂质等分子在细胞之间的交换。EVs主要分为微囊泡、凋亡小体和外泌体3种类型。微囊泡直径为100~1 000 nm,通过质膜直接出芽释放,其生成依赖钙离子内流激活的肌球蛋白轻链激酶与磷脂翻转酶。细胞程序性死亡过程中会产生直径为800~5 000 nm的囊泡,被称为凋亡小体,其内含核小体、基因组DNA片段及凋亡相关因子^[43]。凋亡小体通过“find-me”信号主动招募吞噬细胞。凋亡小体表面磷脂酰丝氨酸与TAM家族受体酪氨酸激酶结合,诱导巨

噬细胞分泌TGF- β 1,促进M2极化^[44]。目前囊泡分离技术普遍存在生物发生机制区分度不足的共性问题,加之囊泡亚群特异性分子标记体系的缺失,导致对微囊泡和凋亡小体的系统性研究相对缺乏。相较而言,外泌体凭借其明确的生物发生路径、特征性表面标记及稳定的递送特性,在再生医学领域展现出独特优势。外泌体是直径为30~100 nm的纳米级囊泡,经细胞内多泡体途径形成并释放。其膜表面富含多种四跨膜蛋白,常以CD9、CD63和CD81作为标志性分子用于ADSCs来源外泌体的分离与鉴定^[45]。外泌体膜结构中富含胆固醇和鞘磷脂,辅以少量卵磷脂和磷脂酰乙醇胺^[46]。其内容物包含多种形式的DNA以及多种RNA,可转移至靶细胞中并发挥调控功能。脂肪组织不仅是能量储备器官,亦是重要的内分泌与免疫调节器官,其来源的细胞均可分泌外泌体,在组织再生、血管生成、免疫调节及创面愈合等方面发挥关键作用^[47-50]。

研究显示,ADSCs外泌体可通过上调199种microRNA并下调93种microRNA,调控真皮成纤维细胞的增殖与分化,进而加速皮肤再生^[51]。其中miR-125a和miR-31的传递有助于激活血管内皮细胞,调控炎症反应,促进血管生成^[46]。此外,ADSCs外泌体通过激活ERK/MAPK信号通路促进成纤维细胞与角质形成细胞增殖,并调控胶原合成与重塑^[46];局部注射ADSCs外泌体则可激活PI3K/Akt通路,促进再上皮化、胶原沉积及新血管形成,加速创面愈合^[52]。研究发现,ADSCs外泌体体积较脂肪组织来源外泌体略大,且可检测到典型的外泌体标志物如CD63和热休克蛋白70^[50]。在功能方面,相比ADSCs外泌体,脂肪组织来源外泌体在促进脂肪分化方面表现更佳。动物实验显示,ADSCs外泌体在促进小鼠创面愈合方面与ADSCs本身具有相似的生物学效应^[53]。作为一种无细胞治疗策略,细胞外泌体相较于干细胞移植具有更高的安全性,可避免潜在的致癌风险。然而,外泌体的临床转化仍面临挑战,包括尚未统一的提取与纯化流程,以及缺乏明确标准用于鉴定其来源与功能特异性。因此,未来应重点解决外泌体制备的标准化及其质量控制体系的建立,以推动其临床应用的规范化发展。

5.dECM: dECM被证明可以支持多种细胞的功能活性,包括促进人真皮成纤维细胞、软骨细胞、主动脉平滑肌细胞及人脐静脉内皮细胞的增殖与生物活性^[54]。目前,dECM已被开发成多种形式,如粉末、注射液、泡沫、水凝胶、生物墨水及支架,极大地拓展了其应用场景与加工方式的多样性^[54-58]。例如,Tang等^[59]将dECM与PRP结合,制备出一种热敏性水凝胶,该水凝胶可在温度变化下激活血小板,释放多种生长因子,从而促进血管生成及M2型巨噬细胞极化,发挥促修复作用。尽管dECM在组织再生领域展现出优异的生物学性能,其制备与应用仍面临挑战。目前尚缺乏统一的处理标准,不同的脱细胞方法在去除细胞成分的效率、保留基质结构和活性成分方面存在显著差异,进而影响其生物学功能及研究结果的可重复性。此外,dECM在促进组织修复过程中的分子机制仍有待深入阐明^[12]。

6.SVF: cSVF中含有的血管生成相关细胞及干细胞在体外可自组装形成血管样结构,在体内亦能建立稳定且功能完善的血管网络,这一特性使其在皮肤组织工程的血管化应用

中具有广阔前景。Francois等^[60]制定了cSVF制备的规范流程,成功制备出可用于创面治疗的cSVF,并证明其通过促进血管形成,加速了小鼠皮下局部缺血模型中创面的愈合过程。目前,cSVF的提取系统正逐步实现商业化,旨在通过封闭、无菌且规范化的工艺流程,获取符合临床应用标准的cSVF。Frueh等^[61]通过将酶消化时间缩短至10 min,对传统的cSVF制备工艺进行了优化,获得了含有微血管片段(microvascular fragments, MVF)的cSVF混合物。MVF包含直径40~50 μm 的动脉、静脉及毛细血管片段^[62],这些结构能够迅速重建微血管网络,并与宿主血管系统对接,有效提升组织工程移植物的血运重建效率与存活率^[63]。与单独的cSVF相比,cSVF与MVF的组合在促进血管新生及加速大鼠全层皮肤缺损愈合方面表现出显著优势^[64-65]。此外,MVF中还含有淋巴管片段,可诱导新生淋巴管的形成,为其在淋巴漏相关创面及淋巴组织工程中的应用提供了潜在价值。

在临床实践中,更常用的是SVF而非纯化ADSCs,这是由于SVF中包含多种细胞成分,其间可能存在协同效应,能够增强ADSCs的再生能力^[66]。然而,不同研究对比了SVF与ADSCs在某些应用中的效果,结果并不一致。在小鼠心肌梗死模型中,SVF与ADSCs均可改善心功能,且两者疗效相近^[67];而在克罗恩病治疗中,纯化ADSCs具有更强的免疫抑制能力,治疗效果优于SVF^[68]。在皮肤修复与再生领域,尽管已有诸多研究证实SVF与ADSCs均具有良好的促愈合潜力,但哪一种疗效更具优势目前尚无定论。一项前瞻性多中心随机临床试验显示,注射tSVF在术后6个月时可显著改善创面愈合并减少瘢痕形成^[69]。然而,tSVF是通过非酶法获得的,与酶消化制备的纯细胞产物不同,tSVF是一种包含细胞碎片、红细胞及细胞外基质残片的混合物。目前,tSVF在临床转化中仍面临若干挑战,主要包括缺乏针对不同疾病模型的精确定量方法以及生产过程中存在的工艺异质性,这些因素可能影响其生物学效果,导致临床疗效的不确定性。

四、总结与展望

脂肪组织及其衍生物凭借取材便捷、生物相容性优良及多重修复机制的协同作用,已成为皮肤修复领域极具潜力的再生材料,具有良好的应用前景。但其在基础研究和临床应用方面仍面临诸多问题。首先,目前对脂肪组织及其衍生物在皮肤修复中所发挥作用具体机制的探索,大多集中于某一信号通路,缺乏多组学手段整合下的网络性分析,限制了对相关机制的深入理解及靶向优化的可能。其次,脂肪衍生物的获取方式、纯化工艺及储存方法等尚未形成统一规范,不同来源、批次间差异较大,影响其活性和稳定性。再次,无细胞脂肪衍生物由于其本质上不含活细胞,无法持续合成生物活性物质,其疗效往往依赖多次应用或借助载体与缓释系统维持,应用效率及成本需进一步权衡。最后,目前多数研究基于小动物模型进行,难以充分模拟人体慢性创面复杂的病理微环境,导致实验结果外推性有限。尤其对于糖尿病足、放射性溃疡等难愈性创面,亟需建立更具代表性的大动物模型及开展前瞻性临床研究。

针对不同来源与制备流程对脂肪组织及其衍生物成分和活性具有显著影响的问题,亟需建立SVF、ADSCs与外泌体等

制剂的标准化生产与质量控制体系;多组学技术的联合应用将为全面解析其在创面各阶段的作用机制提供新视角,并作为产品靶向优化奠定理论基础。针对无细胞衍生物释放持续性不足的问题,可借助可控释放载体设计,以提升生物活性因子在局部的保留与释放效率,减少给药频次。同时,免疫原性风险不容忽视,需构建大动物模型与临床前长期随访相结合的免疫安全评估体系,全面评估其免疫激活、组织反应及致癌风险。未来,应加强基础机制研究,推动关键技术规范化、标准化发展,并探索更安全高效的递送策略,以加速脂肪衍生物在创面修复中的临床转化,为患者带来更可靠、更高效的再生治疗方案。

参考文献

- [1] 蔡程浩,韩春茂,王新刚.创面外部微环境因素对创面愈合影响的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(5): 489-494.
- [2] Trivisonno A, Alexander RW, Baldari S, et al. Intraoperative strategies for minimal manipulation of autologous adipose tissue for cell- and tissue-based therapies: concise review [J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(12): 1265-1271.
- [3] Francis A, Wang WZ, Goldman JJ, et al. Enhancement of viable adipose-derived stem cells in lipoaspirate by buffering tumescent with sodium bicarbonate [J]. PRS Glob Open, 2019, 7(3): e2138.
- [4] Cremona M, Gallazzi M, Rusconi G, et al. State of the art in the standardization of stromal vascular fraction processing [J]. Biomolecules, 2025, 15(2): 199.
- [5] You D, Jang MJ, Kim BH, et al. Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury [J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4(4): 351-358.
- [6] Turner LG. Federal regulatory oversight of US clinics marketing adipose-derived autologous stem cell interventions: insights from 3 new FDA draft guidance documents [J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(5): 567-571.
- [7] Raposio E, Ciliberti R. Clinical use of adipose-derived stem cells: European legislative issues [J]. Ann Med Surg (Lond), 2017, 24: 61-64.
- [8] Pilgaard L, Lund P, Rasmussen JG, et al. Comparative analysis of highly defined proteases for the isolation of adipose tissue-derived stem cells [J]. Regen Med, 2008, 3(5): 705-715.
- [9] Jahr H, Hering B, Federlin K, et al. Activation of human complement by collagenase and ficoll [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1995, 103(Suppl 2): 27-29.
- [10] 彭巍,刘旭,刘佳琦.脱细胞细胞外基质在皮肤损伤修复中的研究进展[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2025,20(2): 169-173.
- [11] Kochhar A, Wu I, Mohan R, et al. A comparison of the rheologic properties of an adipose-derived extracellular matrix biomaterial, lipoaspirate, calcium hydroxylapatite, and cross-linked hyaluronic acid [J]. JAMA Facial Plast Surg, 2014, 16(6): 405-409.
- [12] Sharath SS, Ramu J, Nair SV, et al. Human adipose tissue derivatives as a potent native biomaterial for tissue regenerative

- therapies [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(2): 123-140.
- [13] Wang LN, Johnson JA, Zhang QX, et al. Combining decellularized human adipose tissue extracellular matrix and adipose-derived stem cells for adipose tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(11): 8921-8931.
 - [14] Laukka M, Kauhanen S, Hockerstedt A, et al. Tissue-level effects of autologous fat grafting in hypertrophic scars: a case series study [J]. *J Surg Res*, 2025, 305: 246-257.
 - [15] Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, et al. Sources of processed lipoaspirate cells: influence of donor site on cell concentration [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 122(2): 614-618.
 - [16] Sinna R, Delay E, Garson S, et al. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: a preliminary report of 200 consecutive cases [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63(11): 1769-1777.
 - [17] Smith OJ, Jell G, Mosahebi A. The use of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing: a review of the current evidence [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(1): 275-285.
 - [18] Han X, Ji D, Liu Y, et al. Efficacy and safety of transplantation of autologous fat, platelet-rich plasma (PRP) and stromal vascular fraction (SVF) in the treatment of acne scar: systematic review and meta-analysis [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2023, 47(4): 1623-1632.
 - [19] Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(4): 267-277.
 - [20] Yun Z, Wu J, Sun X, et al. Neural-enhancing PRP/Alg/GelMA triple-network hydrogel for neurogenesis and angiogenesis after spinal cord injury via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2025, 15(9): 3837-3861.
 - [21] Jiang Y, Hu J, Cui C, et al. Netrin1-enriched exosomes from genetically modified ADSCs as a novel treatment for diabetic limb ischemia [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(2): e2403521.
 - [22] Shan H, Wang X, Zhang J. Dendritic epidermal T cell hydrogel induces the polarization of M2 macrophages to promote the healing of deep tissue pressure injury [J]. *J Tissue Viability*, 2024, 33(3): 440-448.
 - [23] Horie T, Hirata H, Sakamoto T, et al. Multiomics analyses reveal adipose-derived stem cells inhibit the inflammatory response of M1-like macrophages through secreting lactate [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 485.
 - [24] Paliwal S, Chaudhuri R, Agrawal A, et al. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25: 1-12.
 - [25] Mahrouf-Yorgov M, Augeul L, Da Silva CC, et al. Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1224-1238.
 - [26] Wan X, Ni X, Xie Y, et al. Research progress and application prospect of adipose-derived stem cell secretome in diabetes foot ulcers healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 279.
 - [27] Deptula M, Brzezicka A, Skoniecka A, et al. Adipose-derived stromal cells for nonhealing wounds: emerging opportunities and challenges [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(4): 2130-2171.
 - [28] Zarei F, Abbaszadeh A. Application of cell therapy for anti-aging facial skin [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(3): 244-248.
 - [29] Soejima K, Kashimura T, Kazama T, et al. Effect of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells on formation of basement membrane after cultured epithelial autograft on artificial dermis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 143(5): 983e-992e.
 - [30] Huang H, Liang L, Sun D, et al. Rab37 promotes endothelial differentiation and accelerates ADSC-mediated diabetic wound healing through regulating secretion of Hsp90 α and TIMP1 [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(4): 1019-1033.
 - [31] 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.
 - [32] Gadelkarim M, Abushouk AI, Ghanem E, et al. Adipose-derived stem cells: effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 625-633.
 - [33] Gersch RP, Raum JC, Calvert C, et al. Fibroblasts derived from human adipose stem cells produce more effective extracellular matrix and migrate faster compared to primary dermal fibroblasts [J]. *Aesthet Surg J*, 2020, 40(1): 108-117.
 - [34] Huayllani MT, Sarabia-Estrada R, Restrepo DJ, et al. Adipose-derived stem cells in wound healing of full-thickness skin defects: a review of the literature [J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2020, 54(5): 263-279.
 - [35] Eke G, Mangir N, Hasirci N, et al. Development of a UV crosslinked biodegradable hydrogel containing adipose derived stem cells to promote vascularization for skin wounds and tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2017, 129: 188-198.
 - [36] Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1852.
 - [37] Zomer HD, Varela G, Delben PB, et al. In vitro comparative study of human mesenchymal stromal cells from dermis and adipose tissue for application in skin wound healing [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(5): 729-741.
 - [38] Kim MH, Wu WH, Choi JH, et al. Galectin-1 from conditioned medium of three-dimensional culture of adipose-derived stem cells accelerates migration and proliferation of human keratinocytes and fibroblasts [J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26: S9-S18.
 - [39] De Gregorio C, Contador D, Diaz D, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium ameliorates polyneuropathy and foot ulceration in diabetic BKS db/db mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 1-21.
 - [40] Hu P, Yang QX, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration [J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 38.
 - [41] Li Y, Zhang W, Gao JX, et al. Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 102.
 - [42] Bermudez MA, Sendon-Lago J, Eiro N, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 983-992.
 - [43] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.

- [44] Yang S, Sun Y, Yan C. Recent advances in the use of extracellular vesicles from adipose-derived stem cells for regenerative medical therapeutics[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 316.
- [45] Escola JM, Kleijmeer MJ, Stoorvogel W, et al. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes[J]. J Biol Chem, 1998, 273(32): 20121-20127.
- [46] 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.
- [47] Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32993.
- [48] Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance[J]. Diabetes, 2009, 58(11): 2498-2505.
- [49] Ogawa R, Tanaka C, Sato M, et al. Adipocyte-derived microvesicles contain RNA that is transported into macrophages and might be secreted into blood circulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 398(4): 723-729.
- [50] Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 383(1-2): 13-20.
- [51] Choi EW, Seo MK, Woo EY, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(10): 1170-1172.
- [52] Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 47.
- [53] Yang C, Luo L, Bai XZ, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 681: 108259.
- [54] Yu C, Bianco J, Brown C, et al. Porous decellularized adipose tissue foams for soft tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2013, 34(13): 3290-3302.
- [55] Choi JS, Yang HJ, Kim BS, et al. Human extracellular matrix (ECM) powders for injectable cell delivery and adipose tissue engineering[J]. J Control Release, 2009, 139(1): 2-7.
- [56] Giatsidis G, Succar J, Haddad A, et al. Preclinical optimization of a shelf-ready, injectable, human-derived, decellularized allograft adipose matrix[J]. Tissue Eng Part A, 2019, 25(3-4): 271-287.
- [57] Kim BS, Choi JS, Kim JD, et al. Recellularization of decellularized human adipose-tissue-derived extracellular matrix sheets with other human cell types[J]. Cell Tissue Res, 2012, 348(3): 559-567.
- [58] Pati F, Jang J, Ha DH, et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 3935.
- [59] Tang JZ, Li HC, Peng H, et al. Pre-clinical evaluation of thermosensitive decellularized adipose tissue/platelet-rich plasma interpenetrating polymer network hydrogel for wound healing[J]. Mater Today Bio, 2022, 17: 100498.
- [60] Francois P, Giraudo L, Veran J, et al. Development and validation of a fully GMP-compliant process for manufacturing stromal vascular fraction; a cost-effective alternative to automated methods[J]. Cells, 2020, 9(10): 2158.
- [61] Frueh FS, Später T, Scheuer C, et al. Isolation of murine adipose tissue-derived microvascular fragments as vascularization units for tissue engineering[J]. J Vis Exp, 2017, (122): 55721.
- [62] Frueh FS, Später T, Lindenblatt N, et al. Adipose tissue-derived microvascular fragments improve vascularization, lymphangiogenesis, and integration of dermal skin substitutes[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(1): 217-227.
- [63] Laschke MW, Kontaxi E, Scheuer C, et al. Insulin-like growth factor 1 stimulates the angiogenic activity of adipose tissue-derived microvascular fragments[J]. J Tissue Eng, 2019, 10: 2041731419879837.
- [64] Später T, Frueh FS, Nickels RM, et al. Prevascularization of collagen-glycosaminoglycan scaffolds: stromal vascular fraction versus adipose tissue-derived microvascular fragments[J]. J Biol Eng, 2018, 12: 24.
- [65] Gao Y, Liang C, Yang B, et al. Application and mechanism of adipose tissue-derived microvascular fragments in tissue repair and regeneration[J]. Biomolecules, 2025, 15(3): 422.
- [66] Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, et al. Adipose-derived stromal cells: their identity and uses in clinical trials, an update[J]. World J Stem Cells, 2011, 3(4): 25-33.
- [67] Bai X, Yan Y, Song YH, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2010, 31(4): 489-501.
- [68] Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual M, et al. Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(1): 27-30.
- [69] Van Dongen JA, Van Bortel J, Ugut M, et al. Tissue stromal vascular fraction improves early scar healing: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. Aesthet Surg J, 2022, 42(7): NP477-NP488.

(收稿日期: 2025-04-14)

(本文编辑: 付晓娟)

金方, 汤宋佳, 韩春茂, 等. 脂肪组织及其衍生物在皮肤修复与再生中的应用[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2025, 20(4): 352-357. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.04.013.