

毛囊干细胞在皮肤创伤修复中的促进作用

裴卓¹ 周聪¹ 张一鸣² 李玉红³

【摘要】 毛囊干细胞介导毛囊再生,近年研究发现毛囊干细胞在皮肤创伤修复中也发挥重要作用。文章通过对以毛囊干细胞为基础所进行的各种实验总结,揭示了毛囊干细胞可以促进毛囊再生,参与血管形成,皮肤浅表神经修复再生,皮肤附属器官重建以及皮肤表皮重建等过程,阐明了毛囊干细胞在皮肤损伤修复过程中的重要作用,同时阐明目前毛囊干细胞对皮肤创伤修复这一方向所面临的局限以及未来的发展前景。

【关键词】 毛囊干细胞; 多向分化; 皮肤; 创伤修复; 促进作用

Promoting effect of hair follicle stem cells in the wound healing of skin Pei Zhuo¹, Zhou Cong¹, Zhang Yiming², Li Yuhong³. ¹Cadet Brigade, Army Medical University, Chongqing 400038, China; ²Department of Plastic and Cosmetic Surgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China; ³Department of Cell Biology, Army Medical University, Chongqing 400038, China
Corresponding author: Li Yuhong, Email: liyuhong@tmmu.edu.cn

【Abstract】 Hair follicle stem cells function in hair follicle regeneration. Recent researches reveal that hair follicle stem cells also function in wound healing of skin. Various experiments of the hair follicle stem cells reveals that hair follicle stem cells may participate in the regeneration of hair follicle regeneration, the formation of blood vessels, skin superficial nerve repair and regeneration, skin appendages reconstruction and epidermis reconstruction process. The results prove that the hair follicle stem cells play an important role in the repair of skin injury and clarify the limitations and future prospects of hair follicle stem cells in skin wound repair.

【Key words】 Hair follicle stem cells; Multilineage differentiation; Skin; Wound repair; Promoting effect

皮肤,是人体与外界环境之间的第一道屏障,具有阻断外来物质入侵、防止理化损伤、阻止体液流失、感受外界刺激、调节体温、分泌活性物质等重要生理功能^[1-3]。皮肤同时也是最易受创伤损害的器官,一旦皮肤创伤而未得到有效修复,将对机体产生不小的影响,给患者家庭及社会带来极大的经济负担及社会负担。创伤愈合是人体损伤后机体所做出的一系列为维持自身内环境稳定和机体功能恢复的复杂活动,是由多种不同细胞和特定的局部微环境相互作用共同完成的。创伤后,损伤局部的微环境发生变化,不同的细胞成分被激活,随后迁移至损伤局部进行增殖、分化等,进而参与组织修复^[3]。

毛囊干细胞(hair follicle stem cells, HFSCs)是存在于毛囊外根鞘隆突部的一种成体干细胞,具有自我更新能力强

和周期长的生物学特性。同时,其超微结构和生化特征都拥有未分化细胞的共同特点,具有多方向的分化潜能,可在体外定向分化为外胚层谱系细胞神经元细胞,星形胶质细胞,少突胶质细胞,雪旺细胞和中胚层谱系细胞软骨细胞,脂肪细胞,肌细胞,骨细胞,以及黑色素细胞,汗腺细胞,角质形成细胞等^[1-2]。正常状态下,毛囊干细胞不参与皮肤表皮层的自我更新。但当皮肤受到创伤时,毛囊干细胞可被激活而迁移伤口边缘,来帮助伤口的修复和皮肤的再生。作为促进创面愈合的重要干细胞,毛囊干细胞在创伤修复过程中受到 Wnt、BMP、Notch 等多种信号通路调节,受到 LHX2、KLF4 等不同的转录因子的调控以及酶类、神经元等因素的干预^[4]。这样,不仅有利于毛囊干细胞在创伤部位的迁移、增殖与不同方向的分化,也可以通过基因修饰、诱导血管内皮细胞形成等方面使创面皮肤早期血管化,更能通过诱导使表皮和皮肤附属器官等皮肤主要结构再生,促进毛发再生和创伤后早期表皮修复。

此外毛囊干细胞还具有数量可观、使用较为安全等特点,可作为种子细胞参与组织工程全层皮肤的构建以及皮肤损伤后损伤组织的再生重建,在毛囊再生、血管重建、表皮及

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.06.010

基金项目: 国家自然科学基金(81472895, 81471876)

作者单位: 400038 重庆,陆军军医大学学员旅¹; 400038 重庆,陆军军医大学新桥医院整形美容科²; 400038 重庆,陆军军医大学基础部细胞生物学教研室³

通信作者: 李玉红, Email: liyuhong@tmmu.edu.cn

皮肤附属腺体的再生重建等一系列皮肤修复过程中均具有重要作用^[5-6]。目前已可以通过利用皮脂腺捕捉相邻毛囊干细胞、流式细胞仪分选、“两步酶”法、显微分离原代培养等方法获得大量的毛囊干细胞样本^[7]。毛囊干细胞在皮肤创伤修复中的实际作用主要体现在以下几个方面。

一、促进毛囊再生

毛囊是由表皮向下凹陷深入真皮而成的管状囊样结构,其上皮成分包括内根鞘和外根鞘,真皮成分包括毛乳头和真皮鞘。毛囊的发生和生长是由毛囊上皮成分和真皮成分相互调节共同作用来维持的^[8]。这种微小器官可由位于毛囊隆突部的干细胞分化补充形成^[9]。研究表明表皮干细胞中周期干细胞主要参与皮肤代谢,短周期细胞则主要参与组织损伤的修复。毛囊干细胞作为一种存在于毛囊隆突部的重要细胞,在组织损伤后毛囊的再生过程中发挥重要作用。毛囊干细胞被激活恢复增殖潜能进入毛囊周期后,可打破与相邻细胞和基质间的连接,进行干细胞重排形成胚芽,并最终分化形成毛囊。毛囊形成的过程中首先形成毛囊外根鞘继而再分化为其他部位,胸腺素 β 4在毛囊干细胞的分化迁移及毛囊再生过程中具有促进作用^[10-13]。

在整个毛囊再生过程中毛囊干细胞的激活极为重要。Qiu等^[14]人通过大量实验证明毛囊再生的整个过程都必须建立在毛囊干细胞被成功激活的基础上。许多活性分子如成纤维细胞生长因子7、成纤维细胞生长因子10、转化生长因子b2、TPA等都可以用来激活毛囊干细胞。TPA在毛囊干细胞激活的过程中主要是通过诱导Akt信号活化、促进干细胞增殖,进一步激活Wnt/ β 连环蛋白信号通路来发挥作用,但是Wnt/ β 连环蛋白信号通路只是负责生长期毛发的生长而不能激活毛囊干细胞,目前毛囊干细胞的第一个活化信号通路仍有待研究。

各项研究表明毛囊干细胞促进毛囊再生的实质是细胞依附于基质上并在各种信号作用下进行定向移动、分化,各种因素相互作用相互促进所导致。除了毛囊干细胞,毛乳头细胞在毛囊的发生中同样不可或缺,毛乳头细胞连同毛囊干细胞一起相互作用主导着毛囊的再生。谭挺等^[15]联用显微分离培养与免疫磁珠法分离纯化人毛囊干细胞并将毛囊干细胞同毛乳头细胞混合培养移植后可见有新生的毛囊组织出现并具有毛发周期,证明了毛囊干细胞和毛乳头细胞两种细胞可通过相互作用、相互传递信号来促进毛囊周期性的生长和形态发生。

二、促进血管再生

血管一般由内、中、外三层膜结构构成,分别以内皮细胞、平滑肌纤维和结缔组织为主要组成成分。其中血管内皮细胞在血管正常生理功能的维持中占有主导地位。血管内皮细胞不仅可以维持血流的稳定,维护血管壁的完整,稳定物质交换的平衡,而且可以分泌一系列的活性物质参与凝血与抗凝活动,调控血压,促进白细胞迁移等^[16]。平滑肌细胞

通过自身的肌源性活动以及分泌活性物质与血管内皮细胞一同参与血管正常功能的运转。

毛囊干细胞可通过分化成为血管内皮细胞和平滑肌细胞来促进血管的再生重建以及损伤血管的功能恢复。Wang等^[17]和Quan等^[18]将血管内皮生长因子165基因修饰鼠毛囊干细胞接种入适合毛囊干细胞培养的具有良好组织相容性和生物降解性的三维支架,发现该行为可以加速早期血管化并促进皮肤伤口修复,揭示了毛囊干细胞可分化为内皮细胞,促进新生血管的再生能力。杜伟斌等^[19]建立了更简单、可靠的毛囊干细胞体外定向分化为血管内皮细胞的方法,将毛囊干细胞体外置于10 ng/ml血管内皮生长因子165环境下进行诱导,1周后即可得到性能良好的血管内皮细胞。由上可观血管内皮生长因子165在毛囊干细胞分化成为内皮细胞的过程中具有重要作用,Quan等^[20]通过显微切割技术对毛囊干细胞向内皮细胞的诱导分化展开进一步的研究,阐明Notch信号通路在此过程中所起的作用,并得出结论血管内皮生长因子165对毛囊干细胞定向分化为内皮细胞具有至关重要的作用,是目前诱导毛囊干细胞定向分化为内皮细胞的最有效方法。

毛囊干细胞不仅可以分化成为血管内皮细胞还可分化成为平滑肌细胞来参与血管膜结构的重建。许志成等^[21]采用单一诱导因子PDGF-BB对毛囊干细胞进行诱导,成功诱导毛囊干细胞自身增殖并向平滑肌纤维进行分化,证明毛囊干细胞可被诱导分化成为平滑肌细胞。Liu等^[22]将绵羊毛囊干细胞纯化培养形成具有正常收缩功能的平滑肌细胞,进一步验证了毛囊干细胞可分化为平滑肌细胞形成血管壁细胞的潜力。

各种相关研究证明,通过分化成为血管组成细胞,毛囊干细胞可以生成新生血管,并且这些新生血管均具有一定的生理功能,其内皮细胞可相互连接,平滑肌细胞具备自然收缩功能,且都具有各自的特异性标志物CD31、血管内皮生长因子和平滑肌 α 蛋白等^[22-24]。

在损伤修复中新血管能够为创伤组织提供血供、营养物质并为炎症细胞提供浸润通道,在伤后的组织存活及再生方面起到关键性作用。而毛囊干细胞则可促进损伤皮肤血管生成,因此毛囊干细胞可以被视为一个理想的细胞来源,用于血管组织工程和细胞移植治疗缺血性疾病,对于皮肤的损伤修复具有重要作用^[20,22-25]。

三、促进皮肤附属器汗腺、皮脂腺的再生重建

皮肤与其附属器之间相互依存共同作用,一同维持着人体内环境的稳定和机体正常功能的行使,因此皮肤损伤后皮肤附属器官的功能恢复显得同样至关重要。

存在于毛囊外根鞘的毛囊干细胞在体外分离纯化后,可在特殊的微环境诱导下向毛发、毛囊、皮脂腺和表皮等组织进行转化,用于组织再生和创伤修复,同时毛囊干细胞也可合成分泌 β -NGF进一步促进创伤修复^[26-28]。

汗腺是哺乳动物体内特有的一种外分泌腺,是皮肤的重要附属器官,其主要功能是排汗和分泌汗液,以此来调节机体温度和维持内环境的稳态。王瑶等^[5]利用由热休克的汗腺细胞和 transwell 细胞培养板建立了一种特殊的毛囊干细胞共培养体系,并在该共培养微环境中成功将毛囊干细胞诱导分化为汗腺细胞,证明了毛囊干细胞作为一种成体干细胞具有治疗汗腺缺失的潜能。Wang 等^[29]也通过构建特殊的微环境对毛囊干细胞进行诱导从而证明毛囊干细胞的多向分化潜能和促进汗腺再生的功能。

皮脂腺也是皮肤重要的附属结构之一,具有抗炎、抗氧化和抵抗外来微生物入侵等作用,用以保证皮肤的结构完整及功能正常。在皮肤损伤后,毛囊干细胞可通过促进皮脂腺再生来保证皮肤结构和功能的恢复。Panteleyev 等^[30]人以 HRS/J 无毛小鼠实验有力地证明了该结论。他们利用毛囊生长停止毛发消失但隆突部细胞以及皮脂腺被完好保留的无毛小鼠进行实验,用仅阻断皮脂腺生长而不影响隆突部细胞的二氧(杂)苜对无毛小鼠进行处理,9天后可见皮脂腺完全消失,并且毛囊隆突游离于表皮下。而在停用二氧(杂)苜2天后在隆突区可见新的皮脂腺出现。观察未经二氧(杂)苜处理的小鼠可发现,出生30d后隆突部周围被皮脂腺细胞包绕,低分化的皮脂腺细胞靠近隆突部,高分化的皮脂腺细胞远离隆突部。这些细胞动力学实验均表明,正常生理情况下毛囊隆突部来源的细胞具有分化成为皮脂腺细胞的能力。因此,毛囊干细胞可在适宜的微环境下被诱导分化成为皮脂腺细胞用以促进皮肤损伤过程中皮脂腺的再生重建。

综上,毛囊干细胞可利用其多向分化潜能的特性分化成为各种附属器官组成细胞,促进皮肤附属器的再生重建。

四、促进神经组织修复和再生

毛囊干细胞可向神经细胞分化的潜能由 Sieber-Blum 等^[31]和 Amoh 等^[32]首先提出。他们将毛囊干细胞移植至切断的坐骨神经和损伤脊髓处,发现其可转化为雪旺细胞。Amoh 等^[33]也在体外实验发现,从毛囊隆突区分离的 K15 阴性、CD34 阳性的 ND-GFP 毛囊干细胞能分化为神经细胞和神经胶质细胞。目前为止研究人员已发现多种物质均可用来诱导毛囊干细胞向神经细胞的分化,如神经营养因子-3^[34],脑源性神经营养因子^[2],双丁酰环磷腺苷联合 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)^[35]等。

此前的种种研究都证明毛囊干细胞对于神经组织的修复再生具有重要作用。无论是体外还是体内,毛囊干细胞都可在移植后成功分化为神经细胞,用于治疗脊髓损伤^[36]和阿尔茨海默病^[37]等神经性疾病,参与神经损伤修复。然而近期研究表明皮肤干细胞更易于毛囊干细胞向神经元细胞方向分化,毛囊干细胞则倾向于向黑色素细胞分化^[38]。目前由于其他各方面因素的影响,实际皮肤修复过程中对于这两种细胞的选取还有待进一步的研究,但是毛囊干细胞对于神经修复和再生具有一定的促进作用不容置疑。

五、参与皮肤表皮的重建

表皮位于皮肤的浅层,由角化的复层扁平细胞构成,由基底至表面可分为五层,分别是:基底层、棘层、颗粒层、透明层和角质层。基底层的基底细胞是未分化细胞具有一定的分化潜能,其中的新生细胞可逐渐向浅层移动分化为其他几层表皮细胞。然而实际临床实验中皮肤损伤时主要是以毛囊干细胞作为种子细胞来重建表皮结构,当表皮严重受损时毛囊干细胞可向创伤部位迁移并形成新的表皮细胞来促使伤口愈合^[39]。Heidari 等^[40]利用形态学分析以及组织学分析的方法证明,有毛囊干细胞存在的皮肤创伤组织更易形成血管且更易分化成为表皮细胞,组成具有多种功能的表皮结构。

将毛囊干细胞在细胞胶原凝胶混合物中培养 25 d,可见分化良好的表皮、真皮以及毛发结构出现,并且表皮结构具有明显的基底层、棘层、角化不完全的角质层^[41]。在毛囊干细胞形成表皮的过程中,成纤维细胞作为主要的基质成分促进表皮细胞的增殖分化、迁移,调节表皮细胞的形态和相互作用成功,最终成功诱导毛囊干细胞分化为表皮细胞^[42]。此外,整合素连接激酶、Pygo2 等众多分子物质对皮肤损伤后毛囊干细胞修复作用的激活也起着重要的调节作用^[43-44]。

理想的组织工程皮肤应具备可快速持久黏附、组织相容性好、感染率低、不易再次损伤、可促进皮下组织快速增生等功能,并且移植后可恢复或改善部分皮肤功能^[42]。目前董志勇等^[26]已通过诱导人毛囊干细胞分化形成了表皮角质形成细胞,构建出具有多层细胞结构且功能较为良好的工程表皮。尽管构建出的工程表皮只有数层细胞构成,尚未达到完整的表皮结构,但毛囊干细胞在皮肤重建、受损皮肤修复以及在组织工程皮肤构建中的作用已不容置疑的。在实际临床实验中已成功将毛囊外根鞘细胞应用于下肢溃疡的治疗,有力证实了毛囊干细胞可促进表皮重建的能力及其临床实际效用^[45]。

六、讨论与展望

毛囊干细胞作为一种体外分化能力强,易于获取,增殖能力强,使用较为安全并且具有多向分化潜能的成体干细胞,对于皮肤损伤后组织再生,机体功能恢复过程中血管再生、浅表神经修复、表皮及皮肤附属器官的重建具有重要作用。

然而目前仍然无法利用毛囊干细胞培养出具有完整功能结构的表皮,毛囊干细胞在皮肤修复中的促进作用也伴随有短时效,易感染,功能恢复不够完整等各种弊端。经过多次传代后,毛囊干细胞仍有衰老、凋亡等征象,增殖能力也逐渐减弱^[4]。对于毛囊干细胞的大量制备方法,原代细胞的快速获取,功能激活,分化方向上更加精确有效的诱导机制,干细胞的有效动员游走,分化产物的精确定位分布功能完整,性能更优的组织工程皮肤支架的构建以及在临床治疗上的实际效用等问题都仍有待进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 Yu H, Kumar SM, Kossenkov AV, et al. Stem cells with neural crest characteristics derived from the Bulge region of cultured human hair follicles[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5):1227-1236.
- 2 El Seady R, Huisman MA, Löwik CW, et al. Uncomplicated differentiation of stem cells into bipolar neurons and myelinating glia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2):358-362.
- 3 方少霞, 郭芬. 损伤皮肤修复和伤口愈合过程中的干细胞:问题与前景 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(23):3491-3496.
- 4 杜伟斌, 全仁夫, 郑宣, 等. 毛囊干细胞在皮肤伤口修复中的促进作用[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(14):2278-2282.
- 5 王瑶. 毛囊干细胞的多分化潜能及其向汗腺细胞分化的实验研究 [D]. 天津:南开大学, 2013: 53-58.
- 6 陈瑞琦, 廖联明. 毛囊:微环境与干细胞相互作用的理想模型[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2015, 5(3):61-64.
- 7 Zhang H, Zhao H, Qiao J, et al. Expansion of hair follicle stem cells sticking to isolated sebaceous glands to generate *in vivo* epidermal structures[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(11):2071-2082.
- 8 周洪军. 构建组织工程化毛囊的初步研究[D]. 广州:南方医科大学, 2008.
- 9 Soteriou D, Kostic L, Sedov E, et al. Isolating hair follicle stem cells and epidermal keratinocytes from dorsal mouse skin[J]. *J Vis Exp*, 2016 (110):1-6.
- 10 王媛, 魏红. 毛囊干细胞在毛发生长发育中的作用[J]. *中国科技信息*, 2011, 7(7):220-222.
- 11 Sribenja S, Wongkham S, Wongkham C, et al. Roles and mechanisms of β -thymosins in cell migration and cancer metastasis:an update[J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(2):103-110.
- 12 Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle[J]. *Cell*, 2011, 144(1):92-105.
- 13 Rompolas P, Mesa KR, Greco V. Spatial organization within a niche as a determinant of stem-cell fate[J]. *Nature*, 2013, 502(7472):513-518.
- 14 Qiu W, Lei M, Zhou L, et al. Hair follicle stem cell proliferation, Akt and Wnt signaling activation in TPA-induced hair regeneration[J]. *Histochem Cell Biol*, 2017, 147(6):749-758.
- 15 谭挺, 胡志奇. 毛囊细胞移植法诱导毛囊的初步研究[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(10):1987-1989.
- 16 许志成, 李宏, 张群. 毛囊干细胞体外诱导分化为血管内皮细胞的实验研究[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2012, 8(5):241-244.
- 17 Wang TW, Sun JS, Wu HC, et al. Evaluation and biological characterization of bilayer gelatin/chondroitin-6-sulphate/hyaluronic acid membrane[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 82(2):390-399.
- 18 Quan R, Zheng X, Xu S, et al. Gelatin-chondroitin-6-sulfate-hyaluronic acid scaffold seeded with vascular endothelial growth factor 165 modified hair follicle stem cells as a three-dimensional skin substitute[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(5):118.
- 19 杜伟斌, 全仁夫, 郑宣, 等. 毛囊干细胞体外诱导成血管内皮细胞的实验研究 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(5):284-291.
- 20 Quan R, Du W, Zheng X, et al. VEGF165 induces differentiation of hair follicle stem cells into endothelial cells and plays a role in *in vivo* angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8):1593-1604.
- 21 许志成, 李宏, 张群. 体外诱导毛囊干细胞成血管平滑肌细胞的实验研究[J]. *组织工程与重建外科*, 2012, 8(4):181-184.
- 22 Liu JY, Peng HF, Andreadis ST. Contractile smooth muscle cells derived from hair-follicle stem cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(1):24-33.
- 23 Xu ZC, Zhang Q, Li H. Human hair follicle stem cell differentiation into contractile smooth muscle cells is induced by transforming growth factor- β 1 and platelet-derived growth factor BB[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6):1715-1721.
- 24 Xu ZC, Zhang Q, Li H. Differentiation of human hair follicle stem cells into endothelial cells induced by vascular endothelial and basic fibroblast growth factors[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1):204-210.
- 25 Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(7):643-653.
- 26 董智勇. 以毛囊干细胞作为种子细胞构建组织工程表皮的研究[D]. 长春:吉林大学, 2010.
- 27 林森, 周红利, 聂政. 毛囊干细胞合成 β -NGF及其受体p75NTR对皮肤创伤的早期修复作用[J]. *成都医学院学报*, 2010, 5(4):301-305.
- 28 Blazejewska EA, Schlötzer-Schrehard U, Zenkel M, et al. Corneal limbal microenvironment can induce transdifferentiation of hair follicle stem cells into corneal epithelial-like cells[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(3):642-652.
- 29 Wang Y, Liu ZY, Zhao Q, et al. Future application of hair follicle stem cells: capable in differentiation into sweat gland cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(18):3545-3552.
- 30 Panteleyev AA, Rosenbach T, Paus R, et al. The Bulge is the source of cellular renewal in the sebaceous gland of mouse skin[J]. *Arch Dermatol Res*, 2000, 292(11):573-576.
- 31 Sieber-Blum M, Grim M, Hu YF, et al. Pluripotent neural crest stem cells in the adult hair follicle[J]. *Dev Dyn*, 2004, 231(2):258-269.
- 32 Amoh Y, Li L, Campillo R, et al. Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(49):17734-17738.
- 33 Amoh Y, Li L, Katsuo K, et al. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle Bulge stem cells can form neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(15):5530-5534.
- 34 Ghoroghi FM, Hejazian LB, Esmailzade B, et al. Evaluation of the effect of NT-3 and biodegradable Poly-L-lactic acid nanofiber scaffolds on differentiation of rat hair follicle stem cells into neural cells *in vitro* [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2):318-327.
- 35 谭晓华. 人多潜能毛囊干细胞的分离培养及其向神经元样细胞诱导分化的研究[D]. 长春:吉林大学, 2010.
- 36 Najafzadeh N, Nobakht M, Pourheydar B, et al. Rat hair follicle stem cells differentiate and promote recovery following spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(36):3365-3372.
- 37 Esmailzade B, Nobakht M, Joghataei MT, et al. Delivery of epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) to hippocamp in Alzheimer's disease rat model [J]. *Iran Biomed J*, 2012, 16(1):1-9.
- 38 Kumar A, Mohanty S, Nandy SB, et al. Hair & skin derived progenitor cells: In search of a candidate cell for regenerative medicine[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(2):175-183.
- 39 Jahoda CA, Reynolds AJ. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing [J]. *Lancet*, 2001, 358(9291):1445-1448.
- 40 Heidari F, Yari A, Rasoolijazi H, et al. Bulge hair follicle stem cells accelerate cutaneous wound healing in rats[J]. *Wounds*, 2016, 28(4):132-141.
- 41 史明艳. 山羊毛囊干细胞及组织工程皮肤构建研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2006.
- 42 房瑞, 许零, 陈欣, 等. 组织工程皮肤支架材料和种子细胞的研究进展[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(47):9329-9333.
- 43 Nakrieko KA, Rudkouskaya A, Irvine TS, et al. Targeted inactivation of integrin-linked kinase in hair follicle stem cells reveals an important

- modulatory role in skin repair after injury[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(14):2532-2540.
- 44 Sun P, Watanabe K, Fallahi M, et al. Pygo2 regulates β -catenin-induced activation of hair follicle stem/progenitor cells and skin hyperplasia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(28):10215-10220.
- 45 Tausche AK, Skaria M, Böhlen L, et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath

keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2003, 11(4):248-252.

(收稿日期: 2017-03-27)

(本文编辑: 陈媛媛)

裴卓, 周聪, 张一鸣, 等. 毛囊干细胞在皮肤创伤修复中的促进作用 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2017, 7 (6): 364-368.

