

生物活性静电纺丝纳米纤维支架在乳房脂肪组织工程中的研究与应用进展

张丽萍^{1,2}, 朱荔², 穆德露^{1,2}, 武广敏^{1,2}, 王建东^{1,2}

¹ 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010110; ² 解放军总医院第一医学中心普通外科医学部, 北京 100853

摘要: 乳房重建手术是乳腺癌综合治疗中常用的方法。随着外科技术和材料学的进步, 术后仿真乳房重建已成为可实现的目标。为解决当前手术存在的问题, 乳腺整形外科医师积极研究组织工程技术。乳房脂肪组织工程是一种新兴技术, 基于自体脂肪移植、生物学和组织工程领域的经验, 为尚未满足的乳房重建临床需求提供了潜在的解决方案。脂肪组织工程可以制备具有仿生结构的软组织, 为乳房重建提供了新的可能性。通过将稳定增殖、低免疫原性的种子细胞植入支架, 脂肪组织工程可以构建具有生物活性的支架, 实现脂肪组织的再生和修复。其中, 采用静电纺丝技术制备的纳米纤维支架具有优异的细胞外基质结构和力学性能, 不仅提供了脂肪组织生长的空间, 还通过调节细胞表型与启动细胞外基质之间的相互作用, 为细胞分化和增殖提供诱导平台。因此, 静电纺丝纳米纤维支架被认为是乳房脂肪组织工程有前景的应用材料之一。本文综述了乳房脂肪组织工程中生物活性静电纺丝纳米纤维支架的研究进展, 旨在更好地了解乳房重建手术的发展趋势, 并为未来的临床应用提供指导和借鉴。

关键词: 脂肪间充质干细胞; 静电纺丝支架; 组织工程; 修复和再生; 乳房重建

中图分类号: R655.8

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2024)03-0320-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2024.006

引用本文: 张丽萍, 朱荔, 穆德露, 等. 生物活性静电纺丝纳米纤维支架在乳房脂肪组织工程中的研究与应用进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (3): 320-325.

Research and application progress of bioactive electrospun nanofiber scaffolds in adipose tissue engineering

ZHANG Liping^{1,2}, ZHU Li², MU Delu^{1,2}, WU Guangmin^{1,2}, WANG Jiandong^{1,2}

¹ Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ² Department of General Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Jiandong. Email: wangjiandong@188.com

Abstract: Breast reconstruction surgery is a common method in the comprehensive treatment of breast cancer. With advancements in surgical techniques and materials, postoperative simulated breast reconstruction has become an achievable goal. In order to address the current issues associated with the surgery, breast plastic surgeons are actively researching tissue engineering technology. Fat tissue engineering, as an emerging technique, provides a potential solution for unmet clinical demands in breast reconstruction based on the experience of autologous fat transplantation, biology, and tissue engineering. It represents an important advancement in the field of comprehensive treatment for breast tumors. Fat tissue engineering allows for the preparation of biomimetic soft tissues, offering new possibilities for breast reconstruction. By seeding stable, low immunogenic seed cells onto scaffolds, fat tissue engineering can construct biologically active scaffolds and facilitate the regeneration and repair of fat tissue. Among them, nanofiber scaffolds prepared using electrospinning technology exhibit excellent extracellular matrix structure and mechanical properties. They not only provide space for the growth of fat tissue, but also regulate cell phenotype and initiate interactions with the extracellular matrix, serving as an induction platform for cell differentiation and proliferation. Therefore, electrospun nanofiber scaffolds are considered as promising materials in fat tissue engineering. This paper reviews the research progress of bioactive electrospun nanofiber scaffolds in breast fat tissue engineering, aiming to better understand the development trends of breast reconstruction surgery and provide guidance and reference for future clinical applications.

Keywords: adipose-derived mesenchymal stem cells; electrospinning scaffold; tissue engineering; repair and regeneration; breast reconstruction

Cited as: Zhang LP, Zhu L, Mu DL, et al. Research and application progress of bioactive electrospun nanofiber scaffolds in adipose tissue engineering [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (3): 320-325.

收稿日期: 2023-11-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (GWJJ2021100303)

作者简介: 张丽萍, 女, 在读硕士, 医师。研究方向: 乳腺疾病的基础与临床。Email: 1263353260@qq.com

通信作者: 王建东, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: wangjiandong@188.com

随着乳腺癌综合治疗方式的发展,患者预后得到显著改善,生存率大幅度升高。除关注预期生存率,乳腺癌患者如今更加重视恢复社交生活,因此对术后乳房形态、触感有了更高需求。目前最成熟的乳房重建方式是植入物乳房重建,根据不同患者乳房形状及大小选择不同尺寸植入物,创伤小于自体组织重建,但易发生假体包囊挛缩、波纹症、伤口裂开、感染等并发症^[1]。近年来,组织工程取得了重要进展,涉及细胞-材料相互作用、生物材料支架对宿主反应以及体内再生与修复等研究。这些突破性研究成果在脂肪组织工程领域得到广泛应用和研究。在脂肪组织工程中,种子细胞、三维支架和生长因子被认为是关键要素。种子细胞是具有多能性和多向分化潜力的一类细胞,可用于培养新生脂肪组织。三维支架是具有适宜生物相容性和支持结构的仿生材料,为种子细胞的生长和定位提供了平台。研究人员认为,支架的物理化学性质对细胞活性具有正向调控作用,如支架表面粗糙度、孔径大小和材料力学性质等^[2]。静电纺丝纳米纤维支架是具有纳米级结构的支架,通常是由生物可降解聚合物、天然生物材料或合成材料制成的三维结构,可以模拟体内组织间的微环境,为细胞的生长和分化提供结构支持,从而促进组织的再生和修复。在静电纺丝纳米纤维支架表面可添加生物活性物质,如种子细胞、合成多肽、重组蛋白等,以促进细胞的黏附和增殖。这种新技术为脂肪组织的再生和修复开辟了新途径。

为进一步提高乳房重建效果,降低并发症发生率,减轻医疗费用,研究者通过乳房脂肪组织工程技术,试图利用生物活性材料结合生物相容性良好的支架构建出具有生理学外形和功能的再生脂肪组织,用于填补或修复缺损较大的组织。其中,静电纺丝技术在纳米支架的制备上体现出巨大的优势,为乳腺脂肪组织工程提供了重要的技术支持。本文主要对乳房脂肪组织工程中生物活性静电纺丝纳米纤维支架的研究进展进行总结,旨在深入了解乳房重建手术的发展趋势,并为未来的临床应用提供指导和借鉴。

1 静电纺丝纳米纤维支架的特点

静电纺丝技术是制作纳米纤维支架的一种独特方法,优点是操作流程简易和成本低廉,使其在生产机械性能可控的、表面化学成分可调节的生物材料方面具有显著优势^[3]。通过设定参数,可

生产不同形态、组成、结构和性能且纤维取向可控的纳米纤维支架^[4-5]。

静电纺丝纳米纤维有制造多种形态的能力,如珠状、芯鞘状和空心状等,可满足不同组织工程需求^[6]。静电纺丝纳米纤维可定向排列成圆形、三角形、正方形和矩形等形状^[7]。静电纺丝纳米纤维可用作催化剂的载体,有二氧化硅^[8]、二氧化钛^[9]、氧化锡^[10]等。这种静电纺丝纳米纤维支架具有良好的生物相容性和可降解性,以及比表面积大、孔隙率高、柔韧性良好、热稳定性强、电子性能多变等生物学特性。利用静电纺丝纳米纤维制成2D或3D的功能性支架,可改善细胞浸润活力,并增强细胞间营养物质交换,促进血管生成^[11]。研究显示,其还可以调控细胞迁移或干细胞分化,从而增强各种类型组织如神经、皮肤、心脏、血管、肌肉骨骼系统的修复和再生能力^[12-14]。此外,利用静电纺丝纳米纤维支架构建的三维肿瘤模型可用于研究肿瘤干细胞生物学特性,并通过搭载抗肿瘤药物来检测药物对肿瘤细胞侵袭、迁移的抑制机制^[15]。

2 用于脂肪组织工程的静电纺丝纳米纤维支架

脂肪组织工程方法在乳房再造领域的应用前景吸引了越来越多的研究者。然而,目前仍存在一些待解决的科学问题,特别是对支架材料特性的研究,这对组织工程起着决定性作用。对支架材料适宜性的深入研究有助于解决目前在乳房再造中遇到的挑战,并促进脂肪组织工程方法在乳房再造中的进一步发展。虽然目前对材料的探索已经取得了长足的进展,但大部分材料作为支架应用还存在缺陷,需要研究者们深入优化。常用的静电纺丝纳米纤维有天然生物材料和人工合成高分子支架材料两大类。

2.1 天然生物材料来源的静电纺丝纳米纤维支架

天然支架材料主要分为天然多糖类和天然蛋白质类支架材料,分别包括壳聚糖、纤维素、明胶、透明质酸及胶原蛋白、纤维蛋白等,其中胶原蛋白因具备良好的生物降解性、高度的细胞黏附力及较低的免疫原性,是静电纺丝纳米纤维支架的优选材料。胶原蛋白是全身器官和组织中细胞外基质的关键成分,多数研究的主要来源为牛、猪和禽类等。尤其是I型胶原蛋白,是许多组织和器官如皮肤、骨骼、肌腱、血管和心脏等组织的主要成分^[16]。Louis等^[17-18]将I型胶原蛋白

微纤维与成熟脂肪细胞或脂肪间充质干细胞(adipose-derived stromal/stem cells, ADSCs)混合培养,发现这种三维组织能够长时间保持成熟脂肪细胞的表型。经过14 d培养,该三维组织的存活率高达 $96\% \pm 2\%$ 。此外,这种三维组织还能促进脂肪细胞的分化。Tytgat等^[19]将间充质干细胞(multipotent mesenchymal stem cells, MSCs)接种到3D明胶支架中,成脂诱导分化后,在共培养的第1周就能够观察到较大的脂滴形成,并且随着时间的推移,支架上的成脂基因表达显著增加。这些结果表明,该3D明胶支架提供了一个有利于脂滴形成和脂肪细胞分化的环境。

最近一项研究中,Hajiabbas等^[20]首次利用静电纺丝、原位气体发泡和原位交联等方法,制备出氧化海藻酸盐/明胶/丝素蛋白水凝胶-静电纺丝纳米复合支架,并发现这种新型水凝胶静电纺丝复合材料更有利于ADSCs的生长和黏附,为乳腺组织工程提供材料参考。另外有研究发现,ADSCs联合静电纺丝支架可用于乳腺癌术后的修复,或作为带蒂皮瓣的替代填充物^[21]。脂肪移植技术常因组织坏死率过高而导致移植物体积减少,ADSCs联合静电纺丝支架不仅可以增加移植物容积,获得更大的乳房重建体积,且随着孔径的增大,细胞迁移量也增多,提示静电纺丝支架在脂肪组织工程中具有较大的潜力^[22]。

2.2 人工合成高分子支架材料来源的静电纺丝纳米纤维支架

人工合成材料主要包括聚己内酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氨酯类等。Kambe等^[23]在大鼠体内植入3D聚乳酸支架12个月后,观察到脂肪组织的生成,并且植入物周围形成了良好的血管网络。这一发现进一步证实聚乳酸支架促进脂肪组织再生和血管化的潜力。Jordao等^[24]的研究也证明,使用3D打印的聚己内酯支架可以改善脂肪移植的体积和保留血管化。Kook等^[25]利用聚己内酯/明胶静电纺丝纳米纤维支架与人脐带静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)和ADSCs共培养体系,观察到鬼臼毒素、血管标志物(CD31/PECAM)及细胞间紧密连接蛋白的持续高表达,并在添加了血管生成因子S1P和VEGF后,发现脉管系统形成增多。研究者还发现与二维结构中的HUVECs相比,三维培养模型中的HUVECs具有更类似于体内血管网络结构,其结果表明该共培养体系可以产生成熟且具有功能的微血管和管腔样结构,这在脂肪组织

工程中具有应用前景。

近年来随着有机高分子材料的不断发展,一些新型材料与纳米科学领域的交叉应用也取得新突破。Tung等^[26]通过静电纺丝技术合成两种新型聚氨酯基聚合物,具有生物降解性,分别为聚酯氨基甲酸酯[Poly(ester-Urethane), PEU]和聚酯氨基甲酸酯-脲[Poly(esterUrethane-Urea), PEUU],并将ADSCs接种于以上两种纳米纤维支架,后观察检测细胞形态、黏附能力、增殖水平和定向能力,均成功实现了ADSCs与纳米纤维支架的构建,PEUU支架中的细胞形态、超微结构和拉伸性能均更胜一筹,且降解速度更缓慢,其中的脂肪组织也显示出更好的生理学形态。与二维细胞培养模型相比,三维细胞培养模型可以更好地改善细胞间的相互作用,发挥细胞-细胞外基质的相互作用以及增加成脂过程中相关基因的表达(如PPAR- γ 、FABP4等)。Unnithan等^[27]使用两性离子聚羧基甜菜碱-共甲基丙烯酸甲酯共聚物,利用静电斥力构建了一种新型静电纺丝纳米纤维三维支架,并尝试用于脂肪组织工程,通过负载前脂肪细胞3T3L1构建细胞-支架复合体,证实了与传统的二维支架相比,新型三维静电纺丝纳米纤维支架可更好地促进细胞的黏附和增殖,另因其具有更大的连接孔隙和更致密的纳米纤维结构,三维支架展现出更优异的促细胞成脂分化性能,可增加脂肪生成率,用于软组织重建。以上研究结果进一步证实了静电纺丝支架对乳腺脂肪组织工程的适用性,或可成为乳房脂肪组织工程应用的理想材料。

3 常用于脂肪组织工程的种子细胞

种子细胞是用于种植或定植在支架中的细胞,它们具有多能性和多向分化潜力,能促进支架与周围组织的相互作用和整合。种子细胞的选择和使用对于脂肪组织工程至关重要,其能够决定支架的生物相容性、功能表现和长期稳定性。种子细胞的来源多样,包括自体细胞、同种细胞、异种细胞和干细胞等。自体细胞能够最大程度地减少免疫排斥反应的风险,但可能会受到细胞来源不足的限制。同种异体细胞具有相似的免疫相容性,但可能存在个体差异。与此不同的是,异种细胞虽可解决细胞来源短缺的问题,但可能会引发免疫排斥反应和疾病传播的风险。因此,在选择种子细胞时,需全面考虑细胞的来源、特性、功能及其对生物活性支架的适应能力,以确

保在组织工程中取得最佳的效果和安全性。

间充质干细胞是成体干细胞的一种,可从多种成人组织中分离出来,如骨髓、脂肪组织、脐血和外周血、输卵管、胎儿肝和肺等。MSCs具有自我更新能力,并在体外通过特定诱导条件分化为骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等^[28]。此外, MSCs拥有易分离、高增殖和低免疫原性等特征^[29],是近年组织工程和再生医学领域理想的种子细胞。

3.1 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞来源于脂肪组织血管成分细胞中天然存在的多能干细胞,具有多向分化潜力和免疫调节作用,是目前组织工程和再生医学最佳的干细胞来源之一,也是脂肪组织工程的理想种子细胞。Bueno等^[30]首次证明脂肪组织中富含多能性干细胞,将其命名为脂肪间充质干细胞。ADSCs具有多重定向分化潜能(成骨、成脂、成软骨细胞)和超强的增殖能力,在治疗创伤性损伤、疾病、组织再生和器官修复等方面具有优势^[31]。同时它还能通过分泌相关因子发挥局部或全身调节作用,包括促血管生成、抑制细胞凋亡、调节免疫应答、介导炎症反应等^[32]。此外, ADSCs不仅保留了低免疫源性、强增殖能力、多向分化潜能等特点,还具有来源广泛、体内储备量大、对供区损伤小、能够在体外稳定增殖和凋亡率低等优点^[33]。研究显示,提取相同单位的组织,脂肪组织来源间充质干细胞数量是骨髓抽吸物或脐带血来源的300倍左右,其在体外长期培养中也具有更低的免疫原性和更稳定的遗传特性^[34]。因而ADSCs是目前组织工程和再生医学最佳的干细胞来源,是脂肪组织工程理想的种子细胞。

3.2 骨髓间充质干细胞

MSCs首先在骨髓中被发现,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem/stromal cells, BMSCs)具有与ADSCs相似的生物学特性,不仅具有定向分化潜力,易于体外分离培养,且具有较强的传代能力,回输体内后仍具有高效稳定增殖及低免疫原性等优点,是组织工程的良好种子细胞^[35]。与ADSCs获取方式不同, BMSCs是在麻醉状态下,采取高侵入性方法从骨髓中分离得到,存在一定感染风险^[36]。研究表明,1g脂肪组织可产生约 2×10^6 个有核细胞,其中ADSCs数量多达 2×10^5 以上,然而1mL骨髓抽吸物产生 6×10^6 个有核细胞,其中BMSCs数量仅 $6 \times 10^3 \sim 6 \times 10^4$,且其细胞数量、分化潜力和细胞寿命随着

患者年龄的增长而下降^[37]。因此,当BMSCs来源于老年患者时,临床上可能无效, BMSCs是否可作为组织工程的理想种子细胞还需进一步探索。

3.3 脐带间充质干细胞

脐带来源的间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)是一种来源于脐带组织的干细胞,存在于脐带凝胶质中,可表现出与胚胎干细胞相同的特性^[38]。研究表明, UC-MSCs与ADSCs、BMSCs一样具有较低的免疫原性,其低表达主要组织相容性复合体II,而高表达主要组织相容性复合体I,在同种异体移植中具有优势,不会引起明显的免疫排斥反应^[39]。UC-MSCs获取容易、来源丰富、不涉及伦理和道德问题,同时UC-MSCs还具有易扩增、多向分化潜能等特点^[40]。但另有研究报道,由于脐带来源差异, UC-MSCs的质量和功能可能存在差异,且在存储和传输中存在一些困难,这增加了其在组织工程中的应用难度^[41]。

3.4 乳腺干细胞

2006年Stingl和Shackleton从小鼠中分离并鉴定出乳腺干细胞(mammary stem cells, MaSCs),发现源自小鼠基底细胞的MaSCs在乳腺发育过程中可以自我更新并分化为各种成熟细胞以形成特定组织^[42]。研究表明, MaSCs参与并维持乳腺组织的稳态,促进妊娠期乳腺导管及分支的延长和腺泡的发育,在乳腺生长发育中起到协调作用^[43]。国内一项研究证实,蛋白C受体Procr标记的乳腺基底细胞是多潜能的MaSCs,其在移植实验中具有极高的重构乳腺导管能力,在体内谱系示踪实验中能够分化为基底细胞和管腔细胞,首次证明了MaSCs具有多潜能性和高度再生的能力,这揭示了MaSCs具有实现乳房组织再生的可塑性^[44]。但研究还发现,在乳腺发育过程中,一旦MaSCs的调节通路被破坏或被异常调节,细胞将会异常分化和增殖,从而导致乳腺癌的发生^[45]。然而,这些途径的关键机制以及它们如何影响MaSCs的行为仍不清楚。与此同时, MaSCs具有体外定向诱导分化成功率低、不易取材、极易损害正常乳腺组织等问题,其作为种子细胞在未来发展中仍有待进一步研究。

4 结语

乳腺癌治疗中,乳房重建手术是常用方法。自体组织重建和脂肪填充有限制,植入物乳房重建是最成熟的选择,但其并发症仍不可忽视。脂

脂肪组织工程作为一种新的解决方案,值得进一步研究和应用。脂肪组织工程的关键要素包括种子细胞、材料支架和生物活性物质所提供的生长环境。脂肪间充质干细胞是最佳的种子细胞来源,具有低免疫原性、强增殖能力和多向分化潜能。静电纺丝技术制备的纳米纤维支架可根据需求进行定制和调节,提供三维生长环境。其中支架的微观结构和细胞外基质成分对脂肪组织存活至关重要,而宏观特性应与正常脂肪组织相似,并形成包含细胞基因、生长因子和脉管系统的三维结构。并且新型工程化纳米纺丝支架可调控降解时间,降解产物无毒且可代谢排出体外。然而,脂肪组织工程仍面临一些挑战,如提升细胞存活率、促进组织成熟度和提高支架的稳定性等。进一步开发支架性能,配以合适的种子细胞,仍是需要深入优化的痛点。对于术后随诊要求还需要考虑影像判断的需求。此外,肿瘤安全性问题和工业化生产也需要进一步研究。

综上所述,脂肪组织工程具有广阔的应用前景,但面临的困境和问题也不容忽视,未来有必要进行更多的基础和临床研究,相信在多学科研究者的通力合作下,脂肪组织工程会取得突破性的进展,更好为乳腺肿瘤患者服务。

作者贡献 张丽萍:数据收集,文章设计,文章撰写;朱荔、王建东:指导文章选题,对文章的知识性内容作批评性审阅;穆德露、武广敏:数据收集,支持性贡献。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Luvsannyam E, Patel D, Hassan Z, et al. Overview of risk factors and prevention of capsular contracture following implant-based breast reconstruction and cosmetic surgery: a systematic review [J]. *Cureus*, 2020, 12 (9): e10341.
- 2 Rickel AP, Deng XJ, Engebretson D, et al. Electrospun nanofiber scaffold for vascular tissue engineering [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 129: 112373.
- 3 Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, et al. Electrospun nano-fibers for biomedical and tissue engineering applications: a comprehensive review [J]. *Materials*, 2020, 13 (9): 2153.
- 4 Ji GJ, Chen Z, Li H, et al. Electrospinning-based biosensors for health monitoring [J]. *Biosensors*, 2022, 12 (10): 876.
- 5 Smoak MM, Hogan KJ, Grande-Allen KJ, et al. Bioinspired electrospun dECM scaffolds guide cell growth and control the formation of myotubes [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (20): eabg4123.
- 6 Song J, Kim M, Lee H. Recent advances on nanofiber fabrications: unconventional state-of-the-art spinning techniques [J]. *Polymers*, 2020, 12 (6): 1386.
- 7 Sahay R, Agarwal K, Subramani A, et al. Helicoidally arranged polyacrylonitrile fiber-reinforced strong and impact-resistant thin polyvinyl alcohol film enabled by electrospinning-based additive manufacturing [J]. *Polymers*, 2020, 12 (10): 2376.
- 8 Gonçalves JLM, Lopes ABC, Baleizão C, et al. Mesoporous Silica Nanoparticles Modified inside and out for ON: off pH-Modulated Cargo Release [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (5): 716.
- 9 Covaliu-Mierlă CI, Matei E, Stoian O, et al. TiO₂-based nanofibrous membranes for environmental protection [J]. *Membranes*, 2022, 12 (2): 236.
- 10 Rubin Pedrazzo A, Cecone C, Morandi S, et al. Nanosized SnO₂ prepared by electrospinning: influence of the polymer on both morphology and microstructure [J]. *Polymers*, 2021, 13 (6): 977.
- 11 Guo YJ, Wang XY, Shen Y, et al. Research progress, models and simulation of electrospinning technology: a review [J]. *J Mater Sci*, 2022, 57 (1): 58-104.
- 12 Elyaderani AK, De Lama-Odria MDC, Valle LJD, et al. Multifunctional scaffolds based on emulsion and coaxial electrospinning incorporation of hydroxyapatite for bone tissue regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23): 15016.
- 13 Namhonsa M, Daranarong D, Sriyai M, et al. Surface-modified polypyrrole-coated PLCL and PLGA nerve guide conduits fabricated by 3D printing and electrospinning [J]. *Biomacromolecules*, 2022, 23 (11): 4532-4546.
- 14 Śmiga-Matuszowicz M, Włodarczyk J, Skorupa M, et al. Biodegradable scaffolds for vascular regeneration based on electrospun poly (L-lactide-co-glycolide)/poly (isosorbide sebacate) fibers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1190.
- 15 Park D, Lee SJ, Choi DK, et al. Therapeutic agent-loaded fibrous scaffolds for biomedical applications [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (5): 1522.
- 16 Blackstone BN, Gallentine SC, Powell HM. Collagen-based electrospun materials for tissue engineering: a systematic review [J]. *Bioengineering*, 2021, 8 (3): 39.
- 17 Louis F, Piantino M, Liu H, et al. Bioprinted vascularized mature adipose tissue with collagen microfibers for soft tissue regeneration [J/OL]. <https://doi.org/10.34133/2021/1412542>.
- 18 Louis F, Kitano S, Mano JF, et al. 3D collagen microfibers stimulate the functionality of preadipocytes and maintain the phenotype of mature adipocytes for long term cultures [J]. *Acta Biomater*, 2019, 84: 194-207.
- 19 Tytgat L, Kollert MR, van Damme L, et al. Evaluation of 3D printed gelatin-based scaffolds with varying pore size for MSC-based adipose tissue engineering [J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20 (4): e1900364.
- 20 Hajiabbas M, Alemzadeh I, Vossoughi M. A porous hydrogel-electrospun composite scaffold made of oxidized alginate/gelatin/silk fibroin for tissue engineering application [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 245: 116465.
- 21 Erickson A, Chiarelli PA, Huang JX, et al. Electrospun nanofibers for 3-D cancer models, diagnostics, and therapy [J]. *Nanoscale Horiz*, 2022, 7 (11): 1279-1298.
- 22 Hall Barrientos IJ, MacKenzie GR, Wilson CG, et al. Biological performance of electrospun polymer fibres [J]. *Materials*, 2019, 12 (3): 363.
- 23 Kambe Y, Ogino S, Yamanaka H, et al. Adipose tissue regeneration in a 3D-printed poly (lactic acid) frame-supported space in the inguinal region of rats [J]. *Biomed Mater Eng*, 2020, 31 (4): 203-210.
- 24 Jordao A, Cléret D, Dhayer M, et al. Engineering 3D-printed bioresorbable scaffold to improve non-vascularized fat grafting: a proof-of-concept study [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (12): 3337.

- 25 Kook YM, Kim H, Kim S, et al. Promotion of vascular morphogenesis of endothelial cells co-cultured with human adipose-derived mesenchymal stem cells using polycaprolactone/gelatin nanofibrous scaffolds [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8 (2): 117.
- 26 Tung WT, Zou J, Sun XL, et al. Coaxial electrospinning of PEEU/gelatin to fiber meshes with enhanced mesenchymal stem cell attachment and proliferation [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 74 (1): 53-66.
- 27 Unnithan AR, Sasikala ARK, Thomas SS, et al. Strategic design and fabrication of biomimetic 3D scaffolds: unique architectures of extracellular matrices for enhanced adipogenesis and soft tissue reconstruction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 5696.
- 28 Banani MA, Rahmatullah M, Farhan N, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for breast tissue regeneration [J]. *Regen Med*, 2021, 16 (1): 47-70.
- 29 Raghav PK, Mann Z, Ahlawat S, et al. Mesenchymal stem cell-based nanoparticles and scaffolds in regenerative medicine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174657.
- 30 Bueno DF, Kabayashi GS, Pinheiro CCG, et al. Human levator veli palatini muscle: a novel source of mesenchymal stromal cells for use in the rehabilitation of patients with congenital craniofacial malformations [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 501.
- 31 Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine [J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6: 19.
- 32 Su N, Jiang LY, Wang X, et al. Membrane-binding adhesive particulates enhance the viability and paracrine function of mesenchymal cells for cell-based therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20 (2): 1007-1017.
- 33 Liu YX, Sun JM, Ho CK, et al. Advancements in adipose-derived stem cell therapy for skin fibrosis [J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15 (5): 342-353.
- 34 Guo JM, Hu HD, Gorecka J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315 (6): C885-C896.
- 35 Fu XR, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8 (8): 784.
- 36 Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (17): 3323-3348.
- 37 Czerwec K, Zawrzykraj M, Deptuła M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells in basic research and clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (4): 3888.
- 38 Liau LL, Ruzzymah BHI, Ng MH, et al. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Curr Res Transl Med*, 2020, 68 (1): 5-16.
- 39 Drobiova H, Sindhu S, Ahmad R, et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells: a concise review of their secretome and prospective clinical applications [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1211217.
- 40 Kulus M, Sibiak R, Stefańska K, et al. Mesenchymal stem/stromal cells derived from human and animal perinatal tissues-origins, characteristics, signaling pathways, and clinical trials [J]. *Cells*, 2021, 10 (12): 3278.
- 41 Wu JX, Xia T, She LP, et al. Stem cell therapies for human infertility: advantages and challenges [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221083252.
- 42 Wicker MN, Wagner KU. Cellular plasticity in mammary gland development and breast cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15 (23): 5605.
- 43 Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses [J]. *Neoplasia*, 2020, 22 (12): 663-678.
- 44 Wang DS, Hu X, Liu CY, et al. Protein C receptor is a therapeutic stem cell target in a distinct group of breast cancers [J]. *Cell Res*, 2019, 29 (10): 832-845.
- 45 Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, et al. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100 (2): 489-523.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 314 页)

- 17 Shaw MR, Hughes KE. High risk, low volume: evaluation of a reusable cricothyrotomy model in a paramedic difficult airway training course [J]. *Air Med J*, 2020, 39 (5): 380-382.
- 18 Peterson E, Porter M, Calhoun A. Mixed-reality simulation for a pediatric transport team: a pilot study [J]. *Air Med J*, 2020, 39 (3): 173-177.
- 19 Reimer AP, Kaniecki DM, Ruzsala MW, et al. Usefulness of a simulated helicopter transport experience for medical resident training [J]. *Air Med J*, 2020, 39 (4): 265-270.
- 20 Abrahamsen HB, Sollid SJ, Öhlund LS, et al. Simulation-based training and assessment of non-technical skills in the Norwegian Helicopter Emergency Medical Services: a cross-sectional survey [J]. *Emerg Med J*, 2015, 32 (8): 647-653.
- 21 郝昱文, 施凯文, 王彬华, 等. 美军战创伤信息采集和记录现状 [J]. *创伤外科杂志*, 2022, 24 (1): 23-28.
- 22 顾云鹭, 李锐锐, 王钧. 我国航空医疗救援培训体系探讨 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17 (3): 320-323.
- 23 周开园, 张建杰, 王彦虎, 等. 美国航空医疗救援人员的资格认证及启示 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2017, 12 (8): 712-714.
- 24 张新蕾, 魏彦芳, 孔令山, 等. 德国汽车俱乐部空中急救培训体会 [J]. *中华灾害救援医学*, 2014, 2 (12): 691-693.
- 25 徐婉瑛, 张昂, 陈颖, 等. 航空医疗救援基地医院从业医护人员培训考核体系探索与实践 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15 (5): 608-611.

(责任编辑: 孙菲)