

课程大纲

COURSE SYLLABUS

1.	课程代码/名称 Course Code/Title	再生医学：损伤组织再生修复 Regenerative medicine: Regeneration and repair of injured tissues
2.	课程性质 Compulsory/Elective	研究生选修课程
3.	开课单位 Offering Dept.	医学院
4.	课程学分/学时 Course Credit/Hours	3/48
5.	授课语言 Teaching Language	中文
6.	授课教师 Instructor(s)	黄跃生
7.	开课学期 Semester	2023 年春季/秋季
8.	是否面向本科生开放 Open to undergraduates or not	否
9.	先修要求 Pre-requisites	(如面向本科生开放, 请注明区分内容。 If the course is open to undergraduates, please indicate the difference.) 无。
10.	教学目标 Course Objectives	<p>(如面向本科生开放, 请注明区分内容。 If the course is open to undergraduates, please indicate the difference.)</p> <p>采用什么方法, 形式, 主要介绍什么内容, 达到什么目标等 (400-500 字)</p> <p>本课程采取理论教学、实践教学、学生文献报告等形式。课堂教学向学生介绍再生医学特别是创伤组织再生修复历史、创面修复过程中的细胞反应、组织再生修复的基因与分子学基础及转化应用, 介绍微环境、生物材料、干细胞与组织再生修复, 促进组织再生修复的理化治疗技术、组织工程和 3D 打印技术与组织再生修复、创面修复临床规律及影响创面再生修复的临床因素、组织再生修复与瘢痕等, 使学生对创伤组织修复有一个系统的了解。实践教学组织学生赴医院创面修复科, 参加临床创面患者查房、讨论, 加深对创面修复基础理论知识的理解, 了解不同创面以及创面不同阶段处理的基本技术与基本方法。参观创面修复材料企业或创面治疗相关设备生产企业, 使学生了解研发转化过程, 加深对基础理论研发转化治疗产品路径的理解, 树立转化医学理念。适当安排学生进行文献报告, 提出问题, 展开讨论。</p> <p>开设本课程主要目的是使学生了解再生医学领域组织再生修复的基本知识, 基本理论和基本方法, 了解创伤组织修复再生涉及许多基础医学、临床医学、生物学、材料学、工程学 (组织工程等) 等多学科知识的掌握与综合应用,</p>

提高学生的整体思维能力，提高学生利用多学科交叉知识，转化并解决创伤修复及其他临床问题的能力。

11. 教学方法 Teaching Methods

(如面向本科生开放，请注明区分内容。 If the course is open to undergraduates, please indicate the difference.)
本课程采取理论教学、实践教学、学生文献报告等形式。

12. 教学内容 Course Contents

(如面向本科生开放，请注明区分内容。 If the course is open to undergraduates, please indicate the difference.)

Section 1

课程题目 (3 个课时) 组织再生修复历史回顾

The brief history of tissue regeneration and repair

简介：本节课程计划教师授课 3 学时，主要介绍创伤与损伤组织再生修复的发展历史。创伤和损伤组织（在体表称为创面或伤口，英文均为 wound）再生修复是一个古老的话题，古埃及在公元前 1600 年即有如何处理创面的记载。公元前 5 世纪至公元前 4 世纪，古希腊“医学之父”希波克拉底对创面愈合中止血、包扎的重要性进行了阐述。20 世纪发生的两次世界大战，进一步促进了创伤和损伤组织再生修复相关外科的发展，但创面修复仍归属于创伤外科。中国的创面修复在 2019 年国家卫生健康委国医办医函【2019】865 号通知发布之前，一直从属于其它外科学科。但其历史可追溯到石器时代，当时古人类就有了医治损伤的知识。春秋战国时期，中医外科学已经逐步形成。到了汉代，中医药学发展迅速，历史上著名的外疡科医生华佗在创伤愈合等方面使用“麻沸散”对患者实施外科手术取得较好效果。在随后的各个历史时期，创伤和创面治疗的理念和技术不断得到发展。新中国成立后，创面和创伤治疗得到了快速发展并不断细化，陆续在全国范围内建立了与创面和创伤治疗相关的多个学科，如烧伤外科、整形外科、骨科、普外科、创伤科等。随着疾病谱变化，各种原因的创面逐年增多，成为国家卫生工作亟待解决的重大问题。2019 年 11 月，国家卫生健康委【2019】865 号通知，要求有条件的医疗卫生机构建立创面修复科。至此，创面修复科作为我国新的外科三级学科的创立过程已经完成，全国各地已陆续开始建设以创面治疗独立建科的外科三级学科——创面修复科。本节课程有助于增加学生对学科形成和发展过程的认识。

Section 2

课程题目 (讲课 3 小时) 创面再生修复过程中的细胞反应

Cellular response during wound regeneration and repair

简介：本节计划教师授课 3 学时，分为两个课程，一是介绍皮肤发育与创伤组织再生修复，二是介绍创面过程中不同时期的细胞反应。创面愈合是机体通过再生修复等手段修复各种损伤和组织缺失，以恢复结构和功能完整性的过程，它涉及多种细胞、细胞外基质以及包括生长因子和细胞因子等可溶性介质之间复杂的相互作用。多种细胞类型在包括止血、炎症、再上皮化和重塑等创面愈合不同阶段发生着不同的时空同步变化。单细胞技术可揭示这些细胞类型的表型和功能异质性，揭示这些细胞的功能及其相互作用对理解正常创面愈合过程十分重要。机械力、氧水平、趋化因子、细胞外基质和生长因子等微环境变化，可直接影响修复相关细胞的招募和激活，从而调控创面愈合。

Section 3

课程题目 (3 个课时) 组织再生修复的基因与分子学基础及转化应用

Gene and molecular basis of tissue regeneration and repair

简介：本节计划教师授课 3 学时，重点介绍：a. 参与组织再生修复有关的基因，包括 iPS 细胞基因与功能、与发育有关的基因及其与组织修复的关系。b. 介绍

	<p>参与组织再生修复调控的蛋白分子，包括生长因子类蛋白如成纤维细胞生长因子、表皮细胞生长因子、血小板衍生生长因子、血管内皮细胞生长因子神经生长因子等，在低等生物发现的参与组织再生调控的重要蛋白。c. 介绍与创面组织再生修复有密切关系的皮肤干细胞壁龛及其作用。d. 介绍参与组织再生修复的重要信号通路。使学生对组织再生修复的基因和分子学基础有一个初步的系统了解。e. 介绍有关促再生修复因子的临床转化应用。</p>
<p>Section 4</p>	<p>课程题目 (3 个课时) 微环境与组织再生修复概论</p> <p>Introduction to microenvironment and tissue regeneration and repair</p> <p>简介：本节计划教师授课 3 学时，主要介绍组织生理微环境、创面微环境对再生修复的影响，以及如何营造适宜的微环境促进再生修复。组织微环境主要由细胞外基质及其形态结构、理化成分、生物化学成分三大部分构成，其稳定是保持组织细胞正常增殖、分化、代谢和功能的重要条件。细胞外基质不仅有稳定的成分，还有为适应皮肤各种功能和细胞生长所具备的特有形态结构。各种基质成分之间协同作用，共同维持组织的精细结构和适应细胞功能活动的微环境。细胞外基质除了细胞的支架和保护作用外，还具有调节细胞增殖、迁移、分化、存活于凋亡等多种功能。物理和化学成分主要包括皮肤通透性和含水量、皮肤温度、力学因素、电场、氧、pH 值等。生物化学成分：各种促生长因子、炎症与免疫因子、营养因素、微量元素等。创面微环境是创面局部及其邻近区域影响创面修复细胞生物学活动各种因素的统称，包括外部微环境和内部微环境。组织损伤后，上述微环境各种因素发生变化，对组织和创面再生修复产生影响，如何营造适宜的微环境促进创伤和创面再生修复是创伤和创面再生修复研究的重大课题。</p>
<p>Section 5</p>	<p>课程题目 (讲课 2 小时, 生物电场微环境与组织再生修复; 学生文献报告 1 个课时, 每次 2-3 个学生)</p> <p>Bioelectric field and tissue regeneration and repair</p> <p>简介：创面形成后，即产生一个创面中心为负极、创面周围为正极的方向性电场，是引导创面修复细胞迁移最重要的方向性信号。除引导细胞迁移外，还能促进细胞增殖。在细胞水平，施加创面生理强度的电场 (200 mv/ mm)，可引起表皮细胞发生 EMT，增强细胞运动和单层细胞侧向迁移能力，加速单层表皮细胞划痕创面愈合。利用在体施加方向性电场装置发现，增强创面电场增可促使角质形成细胞以“步兵方阵式”集体迁移修复创面。有趣的是，施加电场后，创面角质形成细胞均呈矩形和长梭形，且细胞长轴方向与电场方向垂直，排列整齐，形似列兵方阵。角质形成细胞伪足增多增大，桥粒减少，E-钙粘蛋白表达减弱，表明施加电场可减弱细胞间黏附，有利于细胞迁移，加速创面愈合。电场在其他组织再生修复中也起重要作用。</p>
<p>Section 6</p>	<p>课程题目 (讲课 2 小时, 氧微环境与组织再生修复; 学生文献报告 1 个课时, 每次 2-3 个学生)</p> <p>Oxygen and tissue regeneration and repair</p> <p>简介：氧对机体的重要性不言而喻。氧是细胞代谢的重要分子，组织消耗氧的 90%均用于 ATP 合成。正常皮肤组织 P_{O2} 为 4.65~6.65 kPa，而慢性创面 P_{O2} 仅 0.67~2.66 kPa，血管性溃疡创面的氧分压更低。长时间严重缺氧是慢性创面迁延不愈的重要原因。P_{O2} 小于 5.32 kPa 时，中性粒细胞失去大部分杀灭细菌的能力。在缺乏 H₂O₂ 等信号分子的创面，VEGF、PDGF、KGF、TGF-α 等重要生长因子的功能也受抑制。急性损伤创面形成后即出现缺氧，缺氧部位主要分布在创缘，离创面越远缺氧程度越轻，创面细胞增殖活跃部位与低氧部位一致。创缘氧分压降低贯穿整个再上皮化过程，随着创面愈合逐渐回升并恢复。短时间、适度的低氧可激活修复细胞包括干细胞的功能，对修复细胞的增殖、迁移、分化等有促进作用。在</p>

	<p>体外，人角质形成细胞最适生长的 P02 为 18%，采用与创缘氧浓度接近的 2%氧进行体外实验发现，2%氧促进表皮细胞、成纤维细胞、表皮干细胞迁移和运动能力。表皮细胞运动范围、轨迹速度、位移速度增大，并显著加速单层细胞划痕创面愈合，提示创面氧分压下降是启动或促进急性创面修复细胞增殖、移行的重要因素。低氧也参与表皮干细胞的调控。短暂适度低氧激活 HIF 表达，上调血管舒张因子如一氧化氮 (NO) 和通过血管内皮生长因子 (VEGF) 促进血管生成。长时间缺氧的急性创面和慢性创面因严重缺氧，不仅不能促进愈合，反而不利于愈合。</p>
<p>Section 7</p>	<p>课程题目 (讲课 2 小时, 修复材料与组织再生修复; 学生相关文献报告 1 个课时, 每次 2-3 个学生)</p> <p>Repair materials and tissue regeneration</p> <p>简介: 材料对组织再生修复的重要性已得到公认。修复材料种类繁多, 不同分类之间相互交叉, 总体上分为天然生物材料和人工合成高分子材料两大类。目前创面使用的生物敷料促进修复的主要原理: 一是营造创面局部湿润环境, 湿润环境可促进生长因子的释放, 加快表皮细胞迁移速度, 增强白细胞功能。二是营造适度低氧、微酸的愈合环境。三是营造酶学清创的愈合环境, 在密闭湿润环境下, 渗液能释放并激活多种酶以及酶的活化因子, 特别是蛋白酶和尿激酶。创面修复材料的研究虽已取得重要进展, 但从临床需求来看, 仍存在一些亟待解决的问题, 如缺少针对不同创面及同一创面不同阶段的特异性生物材料, 缺乏无免疫原性和携带病毒风险的动物源性敷料, 缺乏具有诱导组织再生功能的多功能创面修复材料, 缺乏与天然皮肤完全一致的组织工程皮肤, 缺少负载高抗菌性能及各种细胞生长因子等的修复材料, 缺少能够调控创面修复最适局部微环境 (如生物电、适度低氧、创面适度炎症和免疫应答等) 的生物材料, 这些都需要大量研究。随着科技的发展, 通过形状仿生、结构仿生、功能仿生和智能调控, 实现生物材料对创面微环境的精准调控, 可望使创面治疗产生突破。</p>
<p>Section 8</p>	<p>课程题目: 实践教学 3 学时</p> <p>Clinical Practice Teaching</p> <p>简介: 组织学生赴南方科技大学医院创面修复科, 参加临床创面患者查房、病例讨论, 了解创面的分类、诊断、评估以及不同创面 (如糖尿病足、压力性损伤创面、创伤创面) 的临床特点, 结合临床病例, 加深对创面修复基础理论知识的理解。</p>
<p>Section 9</p>	<p>课程题目 (讲课 2 小时, 干细胞、组织工程和 3D 打印技术与组织再生修复; 学生相关文献报告 1 个课时, 每次 2-3 个学生)</p> <p>Stem cells, tissue engineering and 3D printing technology and tissue regeneration and repair</p> <p>简介: 干细胞是近年来生命科学基础研究与临床转化应用中进展最快和最重要的领域之一, 干细胞及其相关技术在细胞治疗、组织器官修复、发育生物学、药理学等都显示出巨大发展潜力。由于干细胞具有再生和分化的特性, 植入体内的干细胞或在体外由干细胞构建的组织 (器官) 再植入体内, 可用于修复受损组织器官。组织工程与再生医学策略大致可分为三类: 以细胞为主的治疗策略, 以脱细胞支架或接种细胞的支架治疗策略, 以及加载细胞的结构体或基质复合体策略。良好的生物相容性、无毒性、生物可吸收性、适当刚度、弹性及表面特性的支架材料, 对组织工程的实施至关重要。生物制造技术也在宏观、微管及纳米尺度上决定支架材料的空隙大小、形状与空间分布、空间相互交通、表面构造等, 这些因素都会影响支架附着细胞的生物学行为以及植入体内后的组织形成。3D 打印采用逐层方法自动化制造出三维空间支架, 可有效增加结构的复杂性和异质性, 是构建组织工程的重要技术。</p>

Section 10

课程题目（讲课 1 小时，各类促修复因子与组织再生修复；学生文献报告 1 个课时，每次 2-3 个学生。课堂小测验 1 小时）

Repair promoting factors and tissue regeneration and repair

简介：生长因子是指一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合，调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的多肽类物质。生长因子可由多种组织细胞分泌产生，主要通过旁分泌、内分泌方式发挥生物学作用。随着对创面愈合过程的深入研究，多种与创面修复相关的生长因子被发现，这些生长因子在细胞受到损伤刺激后合成与释放，参与损伤组织再生修复，创面组织再生修复主要涉及的生长因子包括血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等。创面形成后，这些生长因子的合成与释放呈现出显著的时空特性，且相互协同，在促进创面多种类型组织细胞的分裂和增殖、基质合成和沉积、新生血管形成以及上皮再生与重塑等过程中发挥重要作用。近年来，干细胞外泌体、浓缩纳米脂肪与脱细胞脂肪组织外基质也发现有较好的促再生修复作用。有些物质尚难以界定为“生长因子”，如外泌体有些成分，可将其统称为“促再生修复因子”或“促愈合因子”，是调控组织修复再生非常重要的物质，有的已转化应用于临床，为组织修复提供了有效的方法。

Section 11

课程题目（讲课 2 小时，促进组织再生修复的理化治疗技术；学生相关文献报告 1 个课时，每次 2-3 个学生）

Physical and chemical technologies for promoting tissue regeneration and repair

简介：当前促进组织再生修复的理化治疗技术种类较多，本课程将系统介绍超声清创、水刀清创、酶溶清创等原理、适应症和效果。介绍光照射疗法，主要包括红光和蓝光等可见光，以及红外线、紫外线等不可见光。电磁疗法是指利用电磁场作用人体产生的生物学效应治疗创面。创面愈合所需要的适宜氧分压为 6.65~13.3 kPa。然而慢性创面如糖尿病足溃疡的氧分压仅达 1.33~4.0 kPa，难以满足创面愈合需求，高压氧疗对慢性创面愈合至关重要。负压创面治疗技术(NPWT)是利用装置形成密闭创面环境，施加真空负压，产生一系列生物反应，促进创面愈合。横向骨搬移术是人为造成可控制的骨折，依靠外固定架对相对游离的胫骨窗进行持续、稳定、缓慢的搬移，改善下肢循环和创面愈合。皮肤牵张技术是使用牵张器装置，通过线性牵拉皮肤组织，从而达到闭合创面的外扩张技术。

Section 12

课程题目：现场观摩教学 3 学时

On site teaching

简介：组织学生赴深圳普门科技股份有限公司或深圳市爱杰特医药科技有限公司，参观创面修复材料企业或创面治疗相关设备企业，了解各种创面治疗仪器、敷料、生物材料、药物的作用，以及研发转化过程，使学生进一步加深对基础理论研发转化治疗产品路径的理解。

Section 13

课程题目（讲课 2 小时，创面再生修复临床规律及影响因素；学生相关文献报告 1 个课时，每次 2-3 个学生）

Clinical rules and influencing factors of wound regeneration and repair

简介：由于损伤作用的性质、程度不同，造成皮肤损伤的层次不同，从而分为浅度创面与深度创面；根据创面的形态可分为切割伤（组织断裂）、组织缺损伤及特殊形态的窦道创面等根据创面能否自行愈合，皮肤创面可分为可自行愈合创面与不能自行愈合创面。一些浅度或较小面积的深度创面均可自行愈合，而一些较大面积的深度创面，往往不能自行愈合，一般需手术帮助才能完全愈合。外在因素往往造成急性创面，急性创面由于各种原因没有得到及时修复与愈合而成为慢性创面。由于内在原因引起皮肤创面发病较慢、短时间内难以愈合、伴随基础疾病的影响等，而往往在临床就医时已是明确的慢性创面。根据不同因素或原因造成的损伤程度不同，所形成的创面大小、深浅不一，不同的创面可能具有不尽相同的愈合时间、愈合效果与临床规律。当皮肤组织的完整性受到破坏，形成创面时，机体会调动一切可能的手段，使损伤的组织通过再生或者增生而得到修复。但是，这种自然的生理过程常常受到各种因素的制约，影响创面愈合的因素包括全身和局部因素。如何把握创面修复的规律和特征，消除影响修复的因素，促进创面愈合，是创面治疗应重视的问题。

Section 14

程题目：临床实践教学 3 学时

Clinical Practice Teaching

简介：组织学生赴南方科技大学医院创面修复科，重点了解不同创面以及创面不同阶段处理的基本方法，非手术治疗与手术的选择，非手术治疗与手术治疗的方法选择。结合临床病例，加深对基础理论与转化应用的理解。

Section 15

课程题目（讲课 2 小时，创伤组织再生修复过度-组织再生修复与瘢痕；学生相关文献报告 1 个课时，每次 2-3 个学生，每人 15 分钟）

Excessive tissue regeneration: tissue regeneration and scar formation

简介：瘢痕增生或纤维化是当前创伤组织修复过程中难以避免的重要问题，其主要原因是瘢痕增生的确切机制尚不清楚，因而在整个修复过程中缺乏有效的干预手段。有效地预防组织再生修复过程中瘢痕增生，对改善修复质量，做到完美再生修复至关重要。目前认为，瘢痕的形成有一定的遗传学因素，但研究尚不充分。皮肤创面再生修复后瘢痕形成也认为与真皮“模板缺损”有关，临床现象提示，皮肤真皮组织缺损及其缺损程度与瘢痕增生的程度明显相关。真皮被毁后，若应用真皮支架材料，或移植含有较多真皮的皮肤组织，则瘢痕增生显著减轻。I型与III型胶原纤维的比例也是影响瘢痕的重要因素。愈合过程中，创面感染、慢性炎症刺激等可加重瘢痕增生。及时预防和治疗有助于减少瘢痕增生，减轻瘢痕挛缩，改善外观与功能。

<p>Section 16</p>	<p>课程题目（讲课 1 小时，努力建设高水平创面修复新学科，打造新时代中国临床医学新名片；学生文献报告 1 个课时，2-3 个学生；期末测验 1 学时）</p> <p>Strive to build a new discipline of high-level wound repair , and create a new name card of Chinese clinical medicine in new era</p> <p>简介：慢性创面防控是新时代我国卫生工作的重大问题之一，建设创面修复科是我国的创举，是新时代卫生工作的重大需求。我国是第一个由国家卫生行政部门要求独立建科的国家，抓住机遇，迎接创面修复学科建设面临的主要问题和挑战，临床技术创新和科研学术创新双轮驱动，加强成果转化，培养一批高水平学科学术带头人，建立具有中国特色的创面修复学科体系，建设一批研究型高水平创面修复学科。实行三步走战略目标：利用 1-10 年时间夯实在国际上创面修复“往东方看”的基础，用 10-15 年时间争取实现“向东方学”，用 15-20 年时间实现“跟东方走”的战略目标，使创面修复治疗和科研学术水平处于世界前列。以往烧伤并发症与创面治疗曾为我国临床医学的名片，1979 年美国副总统蒙代尔在北京大学演讲，谈到中国对世界的贡献时盛赞：中国的烧伤治疗是先进的，我们要向你们学习。创面修复学科的主要专家均来自当时的烧伤科，为打造中国烧伤医学名片做了大量的工作，通过三步走的战略目标，要努力把创面修复科打造成新时代中国临床医学的新名片。为有志于创面修复临床与研究的学者提供较高的学科平台。</p>
<p>13. 课程考核 Course Assessment</p>	
<p>（① 考试形式 Form of examination；②. 分数构成 grading policy；③ 如面向本科生开放，请注明区分内容。If the course is open to undergraduates, please indicate the difference.）</p> <p>考试形式：考查。</p> <p>分数构成：课程出席率及表现 10%，文献分析报告 30%，课堂小测验 30%，期末测验（小论文）30%。</p>	
<p>14. 教材及其它参考资料 Textbook and Supplementary Readings</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fu Xiaobing. Regenerative Medicine In China. Singapore : Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2021 2. 陆树良, 等.创面修复科专科医师分册. 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心创面修复科专科能力建设专用系列教材（第一册）， 2021，郑州：郑州大学出版社 3. 黄跃生, 吕国忠, 姜玉峰. 创面修复科全科医师分册, 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心创面修复科专科能力建设专用系列教材（第一册），郑州：郑州大学出版社, 2021. 4. Kursad Turksen. Wound Healing stem cells repair and restorations, basic and clinical aspects. 2018, New Delhi: John Wiley & Sons, Inc. 5. MOHAMED H. DOWEIDAR. ADVANCES IN BIOMECHANICS AND TISSUE REGENERATION. LONDON: Academic Press, 2019 6. Gustav_Steinho. Regenerative Medicine - from Protocol to Patient 1. Biology of Tissue Regeneration. Third Edition. Springer, 2016 7. Gustav Steinhoff. Regenerative Medicine -from Protocol to Patient. 3rd edition, Springer, 2015 8. 程飏, 付小兵, 黄跃生. 光、电及磁在创面治疗中的作用. 郑州：郑州大学出版社, 2019 9. 黄跃生. 慢性创面. 见：周总光, 赵玉沛主编. 高等学校“十四五”医学规划新形态教材. 第 2 版. 北京：高等教育出版社, 2021 	