

生长因子缓释微球复合体在脂肪移植领域的研究进展



陈卓杰, 俞晓芳, 何玉仓, 李力群

温州医科大学附属第一医院整形外科(浙江温州 325000)

【摘要】 目的 综述生长因子缓释微球复合体在脂肪移植领域的研究进展。方法 广泛查阅近年来有关生长因子缓释微球复合体在脂肪移植领域的国内外文献并进行分析总结。结果 缓释微球载体材料包括天然高分子材料和合成高分子材料。不同缓释微球材料与不同生长因子相结合构成的缓释复合体能促进移植脂肪血管化, 提高移植物的成活率, 降低了液化、钙化和坏死等并发症的发生率。结论 生长因子缓释微球复合体因具有持续性和可控性等特点, 已成为脂肪移植领域的研究热点, 具有广阔应用前景。

【关键词】 生长因子; 缓释微球; 脂肪移植; 血管化

Research progress of growth factor sustained-release microspheres in fat transplantation

CHEN Zhuojie, YU Xiaofang, HE Yucang, LI Liqun

Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang, 325000, P.R.China

Corresponding author: LI Liqun, Email: wz.llq@163.com

【Abstract】 Objective To review the research progress of growth factor sustained-release microspheres in fat transplantation. **Methods** The recently published literatures at home and abroad on the growth factor sustained-release microspheres in fat transplantation were reviewed and analyzed. **Results** The sustained-release microspheres carrier materials include natural polymer materials and synthetic polymer materials. The sustained-release complexes of different microsphere materials with different growth factors can promote the vascularization of transplanted fat in a timely manner, improve the survival rate of grafts, and reduce the occurrence of complications such as liquefaction, calcification, and necrosis. **Conclusion** The growth factor sustained-release microspheres have the characteristics of persistence and controllability, which is a research hotspot in the field of fat transplantation and has broad application prospects.

【Key words】 Growth factor; microsphere; fat transplantation; vascularization

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81571923)

先天性畸形、创伤及肿瘤切除等原因造成的软组织缺损和凹陷畸形的整复, 以及近年来轮廓重塑、面部年轻化等美容治疗, 均需使用软组织填充物^[1]。以往使用的同种异体填充物可能引发不良反应, 而自体脂肪相较于前者具有无免疫排斥反应、充盈外形好、成本低等优点, 已广泛用于软组织填充^[2]。但脂肪移植术后, 存在高吸收率和各种并发症如液化、钙化和坏死等问题, 限制了其临床的广泛应用。自体脂肪移植后, 及时再血管化是影响其

成活的关键^[3-5]。在脂肪移植中添加促进血管生成的生长因子, 可以促进其血管化, 减少脂肪细胞的吸收, 提高成活率。学者们通过在脂肪移植中直接加入生长因子^[6-7]或采用生长因子基因导入方式^[8], 来促进移植早期的血管化, 但直接加入生长因子不能持续有效地促进血管化, 基因导入也可能会引起突变而致癌。

缓释技术可解决生长因子直接加入的持续性问题, 将生长因子包埋于不同材料的高分子聚合物中, 即为缓释微球。药物缓释载体材料包括天然高分子材料和合成高分子材料。常用天然高分子材料有藻酸盐、胶原/明

DOI: 10.7507/1002-1892.201703125

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81571923)

通信作者: 李力群, Email: wz.llq@163.com

胶、壳聚糖、葡聚糖、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、丝素蛋白 (silk fibroin, SF)、鱼精蛋白; 常用的合成高分子材料主要有聚乳酸 (polylactic acid, PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚乙丙交酯-聚乙二醇共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid)-polyethylene glycol, PLGA-PEG] 等。现根据缓释微球材料分类对生长因子缓释微球复合体在脂肪移植领域的研究进展作一综述。

1 天然高分子材料

1.1 藻酸盐

常用的藻酸盐主要有藻酸钠 (sodium alginate, SA) 和藻酸钙 (calcium alginate, CA)。CA 是 SA 的置换物, 藻酸盐微球以其良好的生物相容性在药物缓释系统方面发挥着重要作用^[9]。Ding 等^[10]将 CA 与 VEGF 相复合构成缓释系统, 并将其与脂肪颗粒混合后一同注入裸鼠背部皮下, 结果显示移植物质量和血管密度均高于单纯脂肪移植组, 提示了以 CA 为载体构建的复合物能促进移植后脂肪组织血管的生成, 从而提高脂肪移植的成活率。Moya 等^[11]在脂肪组织工程的血管蒂模型中加入包埋有 FGF-1 的 CA 缓释微球 (实验组), 观察模型中的新生血管与脂肪细胞, 并与直接注入 FGF-1 的对照组比较后发现, 实验组新生血管密度明显高于对照组, 更进一步证明了以 CA 为载体构建的生长因子缓释微球能促进血管化的过程。Lee 等^[12]比较了 VEGF-CA 和 bFGF-CA 促进 SCID 小鼠脂肪组织血管新生的能力, 发现 VEGF-CA 诱导的新生血管密度大于 bFGF-CA, 提示 VEGF-CA 促进血管生成的效应优于 bFGF-CA。

1.2 胶原/明胶

胶原属于细胞外基质的结构蛋白质, 其具有优良生物相容性、适宜的可降解性及弱抗原性等特征, 在组织工程中常被用作支架材料。胶原支架为种子细胞提供了获取营养、生长和代谢的良好微环境。在缓释系统领域, 胶原被用作缓释载体, 其形式有多种, 如膜、海绵、片等。明胶是胶原在酸、碱、酶等的作用下发生化学变化或在光、紫外线、热等物理条件作用下的变性产物, 明胶在缓释系统领域常被制成缓释微球^[13-15]。Kimura 等^[16]将胶原海绵支架与含有 bFGF 的明胶微球混合后一同植入兔腹部皮下, 通过组织学评估发现, 其脂肪组织再生量显著多于单独的胶原支架或 bFGF 微球, 表明胶原支架和 bFGF 明胶微球的组合在诱导原位脂肪组

织脂肪再生中是有效的。Hiraoka 等^[17]发现在脂肪垫缺损的大鼠模型中共同植入 bFGF 明胶缓释微球与胶原海绵支架, 有利于脂肪组织早期血管化并促进脂肪再生, 明胶缓释微球的含水量在 98% 时, 新生脂肪组织量最多。Kimura 等^[18]将 bFGF 与明胶混合制成 bFGF 明胶缓释微球, 与基底膜提取物 (Matrigel) 一同植入小鼠背部皮下, 4 周后在植入部位形成新的脂肪组织, 表明 bFGF 明胶缓释微球能够有效地诱导脂肪再生并保持其体积。在其后的实验中^[19], 进一步证明了 bFGF 明胶缓释微球能够诱导前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化。

1.3 壳聚糖

壳聚糖又称几丁聚糖, 是 N-乙酰胺基葡萄糖和脱乙酰胺基葡萄糖两种单体的共聚物^[20]。Zhang 等^[21]将装载有 VEGF 的壳聚糖缓释微球与人脂肪颗粒混合后注入免疫缺陷裸鼠的背部 (实验组), 植入后第 3、6、12 周观测移植物质量、组织学形态与血管密度, 并与对照组 (单纯脂肪组、脂肪+空白微球组、脂肪+空白 VEGF 组) 比较。实验组移植物质量第 12 周时明显大于各对照组; 移植物组织学形态观察见第 12 周时实验组有大量正常形态的脂肪组织, 而各对照组出现了纤维化; 移植物血管密度观察示, 实验组第 6 周时开始血管密度大于各对照组; 实验组移植物质量和血管形成显著优于各对照组, 并呈时间依赖性趋势改变。提示装载有 VEGF 的壳聚糖缓释微球能够显著促进脂肪颗粒移植血管形成和提高脂肪细胞成活率。

1.4 葡聚糖

葡聚糖是以葡萄糖为基本组成单位的多糖。葡聚糖无毒性且具有良好的黏附性、相容性和降解性, 因此是良好的微球制备原料^[22]。伍俊妍等^[23]将 bFGF 葡聚糖缓释微球与 SD 大鼠自体脂肪颗粒混合后注入 SD 大鼠背部皮下 (实验组), 24 周后检测移植物体积和组织学变化, 并与单纯脂肪移植组比较; 结果显示, 实验组保存了最大的终体积, 以脂肪细胞再生、血管丰富和均一胶原沉积为主要特征, 提示 bFGF 在葡聚糖颗粒缓释体系中能显著提高脂肪移植终体积。靳元嵘等^[24]为研究 bFGF 葡聚糖缓释体对脂肪移植早期血运重建的影响, 将 bFGF 葡聚糖缓释体混合 SD 大鼠自体脂肪颗粒注入右侧背部皮下, 在左侧背部皮下注入 bFGF 和自体脂肪颗粒的混合物作为对照组。通过墨汁灌注微血管显像法观测移植物内部早期血管生成密度, 发现 bFGF 葡聚糖缓释体可以更好地促进脂肪移植体早期血运的重建。在其另一个实验中, 用类似实

验方法比较了 VEGF 葡聚糖缓释微球与 bFGF 葡聚糖缓释微球对脂肪移植早期血运重建及前脂细胞再生的效应；结果显示 VEGF 缓释体和 bFGF 缓释体促进早期血运重建作用无明显差异，bFGF 缓释体保存了最大残留体积，其原因可能与 bFGF 对前脂细胞的激活效应有关^[25]。

1.5 HA

HA 又名玻尿酸，天然 HA 分子结构几乎没有物种间以及组织特异性差异，所以纯 HA 没有免疫原性。HA 在医学美容领域已被广泛用于软组织填充^[26]。近年来，HA 缓释体也得到了学者们的关注。赵威^[27]将 HA 与 VEGF 构建成复合缓释体注入大鼠自体脂肪颗粒移植模型（实验组），植入后 7、14、28 d 测量脂肪成活率，5、9、14 d 计数毛细血管，并与对照组（单纯脂肪组、脂肪+空白 VEGF 组）比较；结果显示，实验组脂肪成活率、毛细血管数量均显著大于对照组，表明 HA-VEGF 可以更好地促进移植脂肪血管再生，并提高其成活率。该研究证明了 HA 对 VEGF 具有缓释作用，提高了 VEGF 在组织局部的存留时间，放大其生物学效应。

1.6 SF

SF 是一种源于蚕丝的天然高分子材料，主要由甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸等 18 种氨基酸组成，具有良好的生物相容性、可降解性和理化性能，易于加工成各种形态（如膜、微球、凝胶、支架），被广泛应用于手术缝合线、组织工程材料、药物缓释载体等^[28-29]。Zhou 等^[30]制备了 SF 和 HA 的复合膜，将 VEGF 包埋入复合膜中，通过改变 HA 的含量和温度可以控制降解速率，分析不同 HA 含量和温度对 VEGF 的释放速率影响，结果显示 37℃ 条件下 5%HA/SF 膜释放 VEGF 速度更快，HA/SF 复合物应用于移植脂肪物可以促使其早期快速血管化，降低脂肪吸收率。Hanken 等^[31]将 FGF-2、VEGF 单独或联合装载至 SF 支架后，检测其对于前脂肪细胞生长与分化能力的影响，发现装载有生长因子的 SF 支架能够促进前脂肪细胞的生长与分化。刘雨^[32]将装载 bFGF 的 SF 材料和未装载 bFGF 的 SF 材料植入 SD 大鼠真皮，比较两种材料对大鼠背部缺损真皮修复的效果，发现装载 bFGF 的 SF 材料能引导新生血管长入、诱导真皮组织再生，并能逐步被生物降解，新生组织形态接近正常真皮组织，能够支持大鼠真皮组织细胞的再生和刃厚皮缺损的修复，表现出良好的促细胞生长作用。

1.7 鱼精蛋白

鱼精蛋白是从鱼类新鲜成熟精子中提取的一

种碱性蛋白质的硫酸盐，近年来成为了新兴的美容产品，也可制成鱼精蛋白缓释微球用于脂肪颗粒移植^[33]。Nakamura 等^[34]将法安明/鱼精蛋白微球（fragmin/protamine microparticle, F/P MP）与 FGF-2 制成 F/P MP-F 缓释微球，与鼠自体脂肪颗粒混合后注入其背部（实验组），30、120 d 时观察 F/P MP-F 缓释微球对脂肪移植成活、肉芽形成和毛细血管形成的影响，并与单独含有 FGF-2、F/P MP 或 PBS 的对照移植体进行比较。结果发现，实验组脂肪移植体很少吸收，肉芽组织形成较少，新生毛细血管显著增多；而对照组在 30 d 时移植体明显吸收，并且液化坏死区域明显增大。提示 F/P MP-F 缓释微球通过提高脂肪细胞成活率和加速血管生成来改善软组织重建中的移植体体积保留。

2 合成高分子材料

2.1 PLA

PLA 在体内降解为乳酸，乳酸是生物体内正常的糖代谢产物，它易从体内排出而不积蓄。聚乳酸分子无毒、无刺激性和无免疫原性，可安全用于体内。目前 PLA 已经广泛应用于医用手术缝合线及注射用微囊、微球等^[35]。Li 等^[36]构建了 VEGF-PLA 缓释微球，与 SVF 细胞及人脂肪颗粒混合后注入游离脂肪移植的裸鼠模型（实验组），并设置对照组（单纯脂肪组、脂肪+SVF 组），2 个月后将裸鼠处死并取下移植体称重，观察其组织学形态并计算血管密度。结果发现，实验组移植体质量以及新生血管密度均显著大于对照组，实验组坏死和纤维化显著少于对照组。提示通过添加 VEGF-PLA 缓释微球以及 SVF 细胞，可以提高移植的脂肪组织成活和质量。表明将缓释技术与细胞辅助脂肪移植相结合，可能更有利于提高移植脂肪成活率。察鹏飞^[37]通过超声乳化法成功制备 bFGF-PLA 缓释微球，并测试了其对于 ADSCs 体外增殖和成脂分化的影响，发现 bFGF-PLA 缓释微球能够增强 ADSCs 的成脂分化，其对 ADSCs 促增殖的合适浓度是 3 mg/mL，在此基础上增加浓度促增殖作用不再相应增强。

2.2 PLGA

PLGA 可被人体正常代谢，最终降解产物是水和 CO₂，其具有良好的生物相容性，不会引起明显的炎症反应、免疫反应和细胞毒性反应，已被用于缓释微球的制备^[38]。Chung 等^[39]将 VEGF-PLGA 复合体混合人脂肪颗粒后植入裸鼠背部（实验组），并设置对照组（单纯脂肪组、脂肪+空白微球组），

第3周和第6周后将裸鼠处死,取下移植物称重并测定体积,计算血管数量、直径以及横截面积。发现第6周实验组移植物的质量与体积显著大于对照组,第3周和第6周CD31⁺成像显示实验组血管形成显著大于对照组,证明了VEGF-PLGA缓释微球对于移植脂肪可促进其血管新生,提高脂肪保留率。Marra等^[40]先将前脂肪细胞培养在小肠黏膜下层颗粒中,随后加入包埋有FGF-2的PLGA缓释微球(实验组),14d后观察到前脂肪细胞数量以及血管数量均显著大于对照组(空白组、空白微球组、单纯FGF-2组),提示FGF-PLGA缓释体能够持续加强移植血管化,有助于前脂肪细胞成活。

2.3 PLGA-PEG

对PLGA进行表面修饰可改变其表面性质,如亲水性等。通过将PLGA与PEG共聚合成PLGA-PEG,将PLGA和PEG的优点结合起来,有效延长在体内时间^[41]。Yuksel等^[42]的研究制备了含有胰岛素和(或)IGF-1的PLGA-PEG微球,然后将16只大鼠平均分成4个研究组(胰岛素微球组、IGF-1微球组、胰岛素+IGF-1微球组、空白微球组),将对应微球分别植入大鼠腹壁的深层肌肉筋膜。4周后除空白微球组外,其余组均观察到腹壁上脂肪组织的多个异位岛形成,组织切片图像分析亦显示腹壁上新生的脂肪组织显著增加。表明含有胰岛素和(或)IGF-1的PLGA-PEG微球有持续促进脂肪新生的作用。Yuksel等^[43]的另一个实验,将含有不同生长因子的PLGA-PEG微球分为5个实验组(胰岛素微球组、IGF-1微球组、bFGF微球组、胰岛素+IGF-1微球组、胰岛素+IGF-1+bFGF微球组),并分别与SD大鼠的内脏脂肪混合,同时设置2个对照组(单纯脂肪组、脂肪+空白微球组)。12周后取移植物比较分析质量、脂肪细胞面积百分比、体积保留指数和细胞组成。发现与对照组相比,所有实验组均有效维持了脂肪移植物的重量和体积;实验组间比较显示,单独或联合用胰岛素和IGF-1治疗可增加脂肪细胞面积百分比。表明局部长递送生长因子的PLGA-PEG微球具有增加移植脂肪成活率的潜力。此外,递送的生长因子类型可以影响移植脂肪组织的细胞/基质组成比。

3 总结与展望

如何提高移植脂肪的成活率并减少相关并发症的发生,已成为脂肪移植领域的研究重点。其中,生长因子缓释微球复合体技术是研究热点之一,缓释微球中的生长因子可通过渗透及扩散等方

式从天然高分子聚合物或合成高分子聚合物中以一定浓度缓慢释放出来,从而维持较高作用浓度,持续发挥其成血管化的效应,有利于移植脂肪血运的重建,进而提高脂肪成活率并减少并发症的发生。生长因子缓释微球复合体研究方向包括以下方面:①联合两种或多种生长因子构建缓释微球复合体;②两种或多种生长因子顺序释放作用于移植脂肪血管生成的不同时期;③混合/杂交缓释系统的构建并交替释放生长因子;④生长因子在缓释微球中最合适的浓度;⑤如何控制缓释微球复合体的释放速度以及持续时间;⑥缓释微球复合体突释问题。

参考文献

- 1 谢芸,鲁峰,刘宏伟,等.自体脂肪移植在整形与修复重建外科领域应用的指南.中国修复重建外科杂志,2016,30(7):793-798.
- 2 Zielins ER, Brett EA, Longaker MT, *et al.* Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery. *Aesthet Surg J*, 2016, 36(4): 488-496.
- 3 Guo J, Nguyen A, Banyard DA, *et al.* Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: mechanisms of regenerative action *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(2): 180-188.
- 4 Dong Z, Peng Z, Chang Q, *et al.* The angiogenic and adipogenic modes of adipose tissue after free fat grafting. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 135(3): 556e-567e.
- 5 Rojas-Rodriguez R, Gealekman O, Kruse ME, *et al.* Adipose tissue angiogenesis assay. *Methods Enzymol*, 2014, 537: 75-91.
- 6 梁杰,赵坤,汤扬扬.肝细胞生长因子和表皮生长因子对移植颗粒脂肪成活的影响.中国现代医学杂志,2012,22(4):29-33.
- 7 郑丹宁,雷华,李青峰.多种生长因子及DMEM培养液对植入脂肪成活率影响的研究.中国美容医学,2005,14(1):34-36.
- 8 Lu F, Li J, Gao J, *et al.* Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells. *Plastic Reconstr Surg*, 2009, 124(5): 1437-1446.
- 9 Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(1): 106-126.
- 10 Ding SL, Zhang MY, Tang SJ, *et al.* Effect of calcium alginate microsphere loaded with vascular endothelial growth factor on adipose tissue transplantation. *Ann Plast Surg*, 2015, 75(6): 644-651.
- 11 Moya ML, Cheng MH, Huang JJ, *et al.* The effect of FGF-1 loaded alginate microbeads on neovascularization and adipogenesis in a vascular pedicle model of adipose tissue engineering. *Biomaterials*, 2010, 31(10): 2816-2826.
- 12 Lee KY, Peters MC, Mooney DJ. Comparison of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in SCID mice. *J Control Release*, 2003, 87(1-3): 49-56.
- 13 Antoine EE, Vlachos PP, Rylander MN. Review of collagen I hydrogels for bioengineered tissue microenvironments: characterization of mechanics, structure, and transport. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(6): 683-696.
- 14 Kim Y, Ko H, Kwon IK, *et al.* Extracellular Matrix Revisited: Roles in Tissue Engineering. *Int Neurourol J*, 2016, 20(Suppl 1): S23-29.

- 15 Santoro M, Tataru AM, Mikos AG. Gelatin carriers for drug and cell delivery in tissue engineering. *J Control Release*, 2014, 190: 210-218.
- 16 Kimura Y, Tsuji W, Yamashiro H, *et al.* *In situ* adipogenesis in fat tissue augmented by collagen scaffold with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor. *J Tissue Eng Regen Med*, 2010, 4(1): 55-61.
- 17 Hiraoka Y, Yamashiro H, Yasuda K, *et al.* *In situ* regeneration of adipose tissue in rat fat pad by combining a collagen scaffold with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor. *Tissue Eng*, 2006, 12(6): 1475-1487.
- 18 Kimura Y, Ozeki M, Inamoto T, *et al.* Time course of de novo adipogenesis in matrigel by gelatin microspheres incorporating basic fibroblast growth factor. *Tissue Eng*, 2002, 8(4): 603-613.
- 19 Kimura Y, Ozeki M, Inamoto T, *et al.* Adipose tissue engineering based on human preadipocytes combined with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*, 2003, 24(14): 2513-2521.
- 20 Hu L, Sun Y, Wu Y. Advances in chitosan-based drug delivery vehicles. *Nanoscale*, 2013, 5(8): 3103-3111.
- 21 Zhang MY, Ding SL, Tang SJ, *et al.* Effect of chitosan nanospheres loaded with VEGF on adipose tissue transplantation: a preliminary report. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(17-18): 2273-2282.
- 22 Huang G, Mei X, Xiao F, *et al.* Applications of important polysaccharides in drug delivery. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(25): 3692-3696.
- 23 伍俊妍, 李国成, 蔡允彪. 不同缓释体系下基因重组型碱性成纤维细胞生长因子对脂肪移植终体积的影响. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(1): 7-10.
- 24 靳元嵘, 杨瑟飞. 碱性成纤维细胞生长因子缓释体系诱导脂肪移植体早期血运重建. *中国组织工程研究*, 2013, 17(44): 7745-7750.
- 25 靳元嵘, 杨瑟飞. 不同细胞因子对脂肪移植体中前脂细胞和早期血运重建的生物学效应. *中国口腔颌面外科杂志*, 2013, 11(6): 468-471.
- 26 Greene JJ, Sidle DM. The hyaluronic acid fillers: current understanding of the tissue device interface. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2015, 23(4): 423-432.
- 27 赵威. HA-VEGF 复合缓释体对大鼠自体组织移植血管再生和组织成活率的影响. 太原: 山西医科大学, 2011.
- 28 Zhao Z, Li Y, Xie MB. Silk fibroin-based nanoparticles for drug delivery. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 4880-4903.
- 29 Mottaghtalab F, Farokhi M, Shokrgozar MA, *et al.* Silk fibroin nanoparticle as a novel drug delivery system. *J Control Release*, 2015, 206: 161-176.
- 30 Zhou J, Zhang B, Liu X, *et al.* Facile method to prepare silk fibroin/hyaluronic acid films for vascular endothelial growth factor release. *Carbohydr Polym*, 2016, 143: 301-309.
- 31 Hanken H, Göehler F, Smeets R, *et al.* Attachment, Viability and Adipodifferentiation of Pre-adipose Cells on Silk Scaffolds with and Without Co-expressed FGF-2 and VEGF. *In Vivo*, 2016, 30(5): 567-572.
- 32 刘雨. 丝素材料装载碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 后的促细胞生长作用. 苏州: 苏州大学, 2010.
- 33 Ishihara M, Kishimoto S, Takikawa M, *et al.* Biomedical application of low molecular weight heparin/protamine nano/micro particles as cell-and growth factor-carriers and coating matrix. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11785-11803.
- 34 Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, *et al.* Increased survival of free fat grafts and vascularization in rats with local delivery of fragmin/protamine microparticles containing FGF-2 (F/P MP-F). *J Biomed Materials Res Part B Appl Biomater*, 2011, 96(2): 234-241.
- 35 Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, *et al.* Poly(lactic acid) (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 107: 163-175.
- 36 Li L, Pan S, Ni B, *et al.* Improvement in autologous human fat transplant survival with SVF plus VEGF-PLA nano-sustained release microspheres. *Cell Biol Int*, 2014, 38(8): 962-970.
- 37 蔡鹏飞. 人细胞外基质支架联合 bFGF-PLA 纳米微球缓释系统对人脂肪来源干细胞构建工程化脂肪组织的影响研究. 广州: 南方医科大学, 2012.
- 38 Han FY, Thurecht KJ, Whittaker AK, *et al.* Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 185.
- 39 Chung CW, Marra KG, Li H, *et al.* VEGF microsphere technology to enhance vascularization in fat grafting. *Ann Plastic Surg*, 2012, 69(2): 213-219.
- 40 Marra KG, DeFail AJ, Clavijo-Alvarez JA, *et al.* FGF-2 enhances vascularization for adipose tissue engineering. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121(4): 1153-1164.
- 41 Zhang K, Tang X, Zhang J, *et al.* PEG-PLGA copolymers: their structure and structure-influenced drug delivery applications. *J Control Release*, 2014, 183: 77-86.
- 42 Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, *et al.* De novo adipose tissue generation through long-term, local delivery of insulin and insulin-like growth factor-1 by PLGA/PEG microspheres in an *in vivo* rat model: a novel concept and capability. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(5): 1721-1729.
- 43 Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, *et al.* Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(5): 1712-1720.

收稿日期: 2017-03-30 修回日期: 2017-07-10

本文编辑: 刘丹