

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1426.028.html\(2023-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1426.028.html(2023-03-28))

3 例先天性大疱性表皮松解症伴皮肤缺损的临床及遗传学分析*

付郁强^{1,2},程亚颖^{2△},王鑫²

(1. 华北理工大学研究生学院,河北唐山 063210;2. 河北省人民医院儿科,石家庄 050051)

[摘要] **目的** 探讨先天性大疱性表皮松解症(EB)伴先天性皮肤缺损(CAS)的临床特点及基因遗传学特征,为临床诊治提供参考。**方法** 回顾性分析河北省人民医院确诊的 3 例 EB 伴 CAS 患儿的临床特点及基因学特征,并结合该病的研究进展进行文献复习。**结果** 3 例患儿出生即出现大片皮肤破损和水疱,入院后水疱及血疱反复出现,破溃可见糜烂面。其中 2 例患儿行基因检测均发现编码Ⅶ型胶原蛋白的基因(COL7A1)存在突变。病例 1 存在 c.4439G>A(p. G1480D)及 c.2587+1_2587+2insCG(splicing)复合杂合突变,变异分别来自其父母。病例 2 存在 c.8569G>T(p. E2857X)及 c.4820G>T(p. G1607V)复合杂合突变,变异分别来自其父母。其中 c.4439G>A、c.2587+1_2587+2insCG、c.4820G>T 突变为首次报道。3 例患儿均确诊为 EB 伴 CAS。经皮肤黏膜护理、预防感染等治疗后创面缩小、逐渐愈合,患儿均好转出院。**结论** 本文中病例扩大了 EB 伴 CAS 患儿的基因变异谱。

[关键词] 先天性;大疱性表皮松解症;皮肤缺损;COL7A1 基因;基因检测;突变**[中图法分类号]** R751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)09-1303-06

Clinical and genetic analysis of three cases of congenital epidermolysis bullosa with congenital absence of skin*

FU Yuqiang^{1,2}, CHENG Yaying^{2△}, WANG Xin²

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Department of Pediatrics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics and genetic characteristics of congenital epidermolysis bullosa (EB) with congenital absence of skin (CAS), and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical and genetic characteristics of the three cases of EB with CAS diagnosed in Hebei General Hospital were analyzed retrospectively, and the literature was reviewed based on with the research progress of the disease. **Results** The three newborns were born with large skin damage and blisters. After admission, the blisters and blood blisters appeared repeatedly, the erosion surface was seen in ulcers. Two of them were found to have mutations in the gene encoding collagen Ⅶ (COL7A1) by genetic testing. In case one, there were c.4439G>A (p. G1480D) and c.2587+1_2587+2insCG (splicing) heterozygous mutations, which came from her father and mother, respectively. In case two, there were c.8569G>T (p. E2857X) and c.4820G>T (p. G1607V) heterozygous mutations, and the mutations came from his father and mother, respectively. Among them, c.4439G>A, c.2587+1_2587+2insCG and c.4820G>T mutations were reported for the first time. All the three cases were diagnosed as EB combined with CAS. After skin and mucosa care, prevention of infection and other treatments, the wound was reduced and gradually healed, and all the newborns were improved and discharged. **Conclusion** Those cases expand the spectrum of genetic variation in EB with CAS.

[Key words] congenital; epidermolysis bullosa; absence of skin; COL7A1 gene; gene test; mutation

先天性大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa, EB)是临床较为少见的遗传性疾病,在美国的总体发病率为每 100 万活产婴儿 19.57 例^[1]。该疾病以皮肤脆性增加、轻微摩擦或外伤即可导致皮肤或黏膜水疱、糜烂为临床特点^[2],呈常染色体显性(autosomal domi-

nant, AD)或常染色体隐性(autosomal recessive, AR)遗传。先天性皮肤发育不全(aplasia cutis congenita, ACC)又称先天性皮肤缺损(congenital absence of skin, CAS),是一种界限清楚的非炎性病变,其特点是皮肤及邻近组织的缺损,该病病因及严重程度表现多样,可发生于身

* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划(20190296)。 作者简介:付郁强(1997—),在读硕士研究生,主要从事儿童保健及内分泌代谢病研究。 △ 通信作者, E-mail: doctorcy@126.com。

体的任何部位,大多为浅表皮肤的小面积缺损^[3]。当前国内对于 EB 伴 CAS 的病例报道较少,本文回顾性分析河北省人民医院收治的 3 例 EB 伴 CAS 患儿的临床特征及基因变异遗传学特点,现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1

患儿女,生后 20 min,胎龄 39⁺² 周,第 3 胎第 2 产,其母瘢痕子宫剖宫产娩出,胎盘、羊水、脐带未见异常,Apgar 评分均 10 分。出生即发现皮肤剥脱、缺损。其母对磺胺类药物过敏,孕期常规产检。父母体健,否认家族中有相关病史。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 110 次/min,心率 48 次/min,出生体重(Wt)3 250 g。左侧面部两处皮肤剥脱,大小均约 5 mm×8 mm;颈部可见水疱,大小约 20 mm×20 mm;左下肢伸侧,以及双侧踝部、足背、部分足底、第一趾指皮肤缺损,菲薄,血管显现,界限清楚,边界不规则,约占全身皮肤面积 10%(图 1);余身体部位皮肤表皮松脱,易剥离,舌尖、牙龈处可见两处黏膜缺损,大小均约 3 mm×3 mm。住院期间患儿颈面部、手指、下肢皮肤出现新发水疱,后渐破溃结痂。口腔内舌尖、牙龈、上鄂出现溃疡面。血常规、病毒 5 项、生化全项、尿便常规等辅助检查均未见明显异常。基因检测:取得家属知情同意后,抽取患儿及父母外周静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管保存。将血液标本送至北京迈基诺基因科技有限责任公司全外显子检测。发现患儿编码Ⅶ型胶原蛋白的基因(COL7A1)存在 c. 4439G>A(p. G1480D)杂合突变,为错义突变,突变来源于其父亲(图 2);c. 2587+1_2587+2insCG(splicing)杂合突变,为剪接突变,突变来源于其母亲(图 3)。

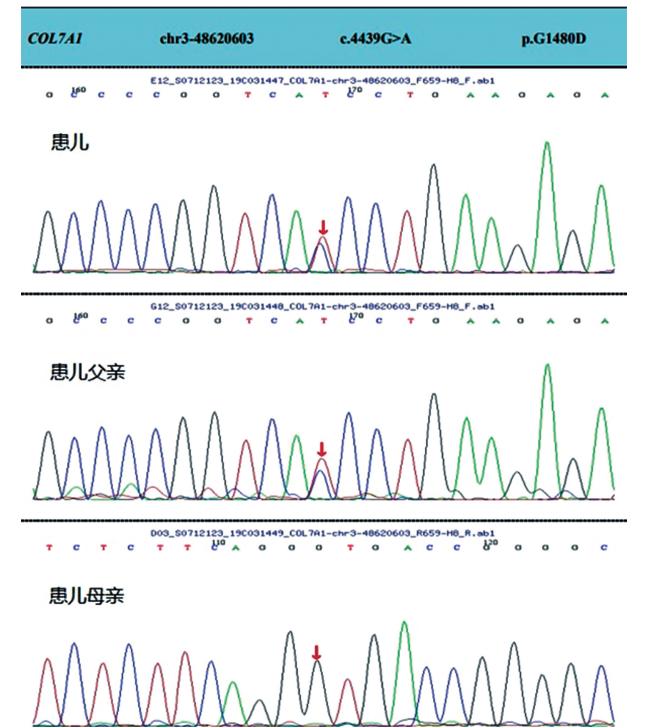


A: 患儿右足皮肤缺损;B: 患儿左下肢皮肤缺损。
图 1 患儿入院时双下肢皮肤缺损情况

1.2 病例 2

患儿男,生后 10 min,胎龄 39⁺² 周,第 5 胎第 2 产,顺产娩出,脐带、羊水及胎盘未见异常,Apgar 评分均 10 分。生后即发现患儿多处皮肤缺损。母孕期规律产检,父母体健,非近亲结婚,否认家族中有相关病史。入院查体:体温 36℃,脉搏 120 次/min,心率 48 次/min,Wt 4 030 g。右足拇趾、足背、足底、脚踝大片皮肤缺损,菲薄,血管显现,边界清楚,边界处表

皮轻拭可剥脱;右手第 2 指间隙可见约 10 mm×15 mm 大小皮肤缺损,双手拇指指甲可见瘀斑,甲床完整。住院期间患儿皮肤受压或摩擦处,以及手指、足趾仍有新的大疱出现,大疱破溃后露出新的糜烂面。辅助检查:血常规、C 反应蛋白(CRP)、急诊全项、心肌酶、甲状腺功能 3 项、尿便常规、病毒 5 项基本正常。心脏、颅脑超声基本正常。基因检测:患儿 COL7A1 基因存在 c. 8569G>T(p. E2857X)杂合突变,为无义突变,突变来源于其父亲(图 4);c. 4820G>T(p. G1607V)杂合突变,为错义突变,突变来源于其母亲(图 5)。

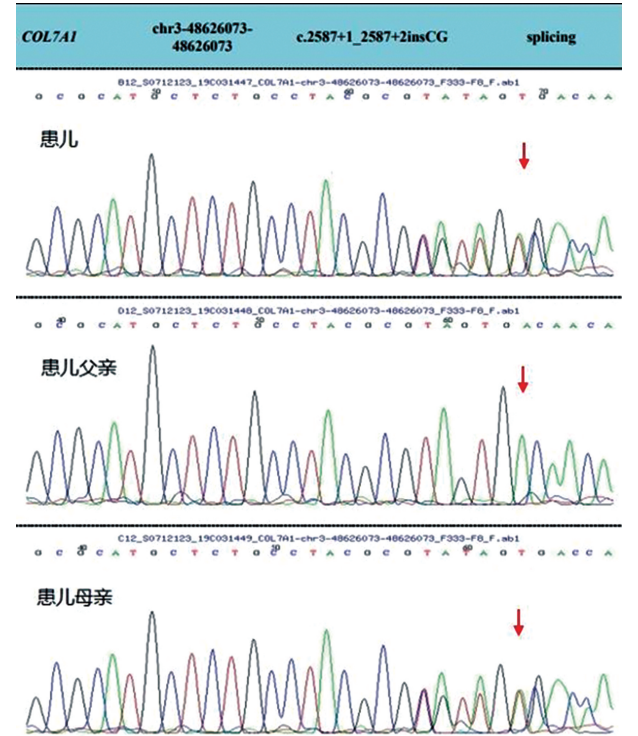


红色箭头所示:患儿及其父亲存在 c. 4439G>A 杂合变异,患儿母亲该位点无变异。
图 2 患儿及其父母 COL7A1 基因 c. 4439G>A 变异位点测序结果

1.3 病例 3

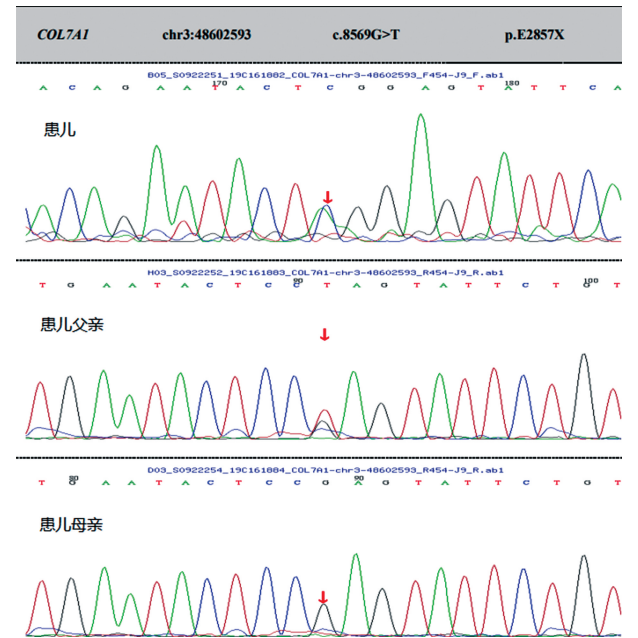
患儿女,生后 2 h,胎龄 39⁺² 周,第 2 胎第 2 产,顺产娩出,羊水Ⅲ度污染,脐带、胎盘未见异常,Apgar 评分 1 min 9 分,5、10 min 均 10 分。生后即发现多处皮肤缺损、渗液。母孕期规律产检,父母体健,非近亲结婚,均否认家族中有相关病史。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 130 次/min,心率 45 次/min,Wt 2 840 g。右足母趾、足背、足底、脚踝、小腿、膝关节、大腿伸侧可见大片皮肤缺损,菲薄,血管显现,界限清楚,边界不规则,边界处表皮轻拭可剥脱;左足拇趾、示趾、足背、足底、脚踝皮肤缺损,最长约 200 mm×40 mm,菲薄,界限清楚,边界不规则,边界处表皮部分剥脱;左手拇指可见约 5 mm×5 mm 大小皮肤缺损,左手中指指甲可见瘀斑,甲床完整;上牙龈黏膜可见 40 mm×5 mm 缺损。住院期间患儿唇部、牙龈黏膜、口腔内黏膜、舌面、头部、四肢及躯干摩擦受压处

均反复出现皮损、水疱及血疱，自然破溃或刺破后剥脱结痂。部分指甲下可见青紫，指甲脱落(图 6~9)。辅助检查：血常规中白细胞计数(WBC) $31.97 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 80.80%，术前 8 项、病毒 5 项均阴性，生化全项、尿便常规未见明显异常，培养无细菌及真菌生长。家属拒绝基因检测。



红色箭头所示：患儿及其母亲存在 c.2587+1_2587+2insCG 杂合变异，患儿父亲该位点无变异。

图 3 患儿及其父母 COL7A1 基因 c.2587+1_2587+2insCG 变异位点测序结果



红色箭头所示：患儿及其父亲存在 c.8569G>T 杂合变异，患儿母亲该位点无变异。

图 4 患儿及其父母 COL7A1 基因 c.8569G>T 变异位点测序结果



红色箭头所示：患儿及其母亲存在 c.4820G>T 杂合变异，患儿父亲该位点无变异。

图 5 患儿及其父母 COL7A1 基因 c.4820G>T 变异位点测序结果

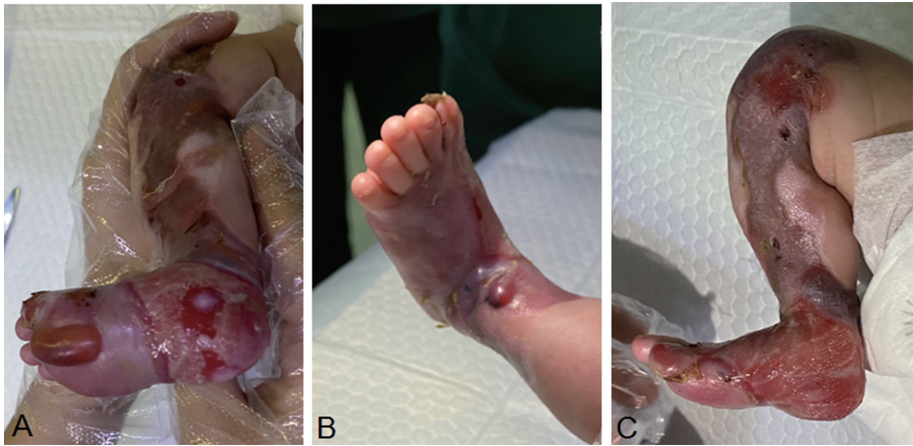


图 6 患儿入院时皮肤缺损伴少量渗出



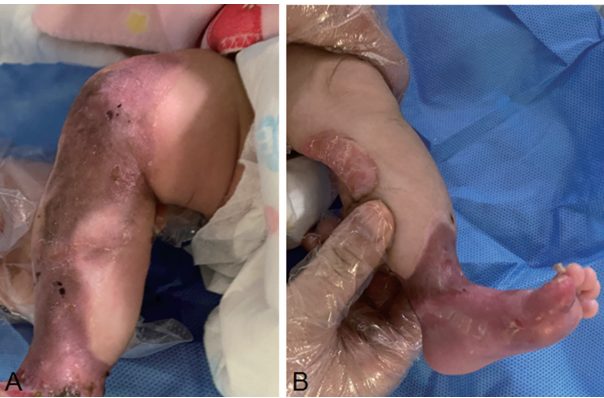
A：患儿左手皮损及拇指、示指、中指指甲下青紫；B：患儿右手皮损及拇指、示指指甲下青紫。

图 7 患儿经过治疗后手部皮肤缺损干燥脱皮及指甲下青紫



A: 患儿右足底 30 mm×15 mm 澄清水疱;B: 患儿左足胫前 10 mm×10 mm 水疱;C: 患儿右下肢皮损逐渐愈合。

图 8 住院期间反复新发水疱或血疱



A: 患儿右下肢皮肤缺损;B: 患儿左下肢皮肤缺损。

图 9 患儿出院前皮肤缺损干燥结痂

3 例患儿入院后均根据典型临床表现或基因检测明确诊断为 EB 伴 CAS, 经过补液、营养支持、预防感染、皮肤护理、清洁创面、湿敷换药及促进愈合等治疗, 水疱及血疱逐渐干燥结痂, 部分脱落, 皮损面积较前缩小, 边缘可见新生皮肤组织。3 例均好转出院。

2 讨 论

3 例患儿共同临床特点: (1) 均为足月儿, 生产史无特殊。 (2) 起病早, 出生即出现大片皮肤破损和大疱, 提示皮肤病变在宫内已经发生。水疱及血疱分布以四肢为主, 集中分布在双下肢、手腕部, 反复出现, 特别是在皮肤易摩擦和受压处。 (3) 父母体健, 无阳性家族史。 (4) 2 例基因检测发现突变均位于 COL7A1 基因的相应位点。

2.1 EB 的分型及特点

EB 根据靶蛋白和超微结构中皮肤裂隙位置的不同可分为 4 型: 单纯型 (EB simplex, EBS)、交界型 (junctional EB, JEB)、营养不良型 (dystrophic EB, DEB) 和 Kindler 综合征 (KS), 每个型别又有多种亚型^[4]。4 种主要类型有以下不同点: (1) EBS 的裂隙在基底层角质形成细胞内, 水疱位于表皮的中层或上层; (2) JEB 的裂隙发生在透明板内; (3) DEB 水疱发生在致密板下的真皮上部; (4) KS 的裂隙可能发生在基底层角化细胞中, 透明板层或致密板下。

本文中 3 例患儿出生时即发现四肢、面部存在境界清楚的皮肤缺损, 且有口腔黏膜受累, 机械损伤后出现皮肤水疱及大疱, 愈合后被光滑的羊皮纸样瘢痕组织替代, 可以确诊 EB 伴 CAS。CAS 病因尚不明确, 目前认为多种因素均可造成该病, 可能与皮肤血液供应不良、胎儿和胎盘缺血、宫内感染、妊娠早期羊膜破裂形成羊膜带、药物、毒物、遗传及创伤等有关^[5], 常并发于 EB。

2.2 EB 的发病机制及遗传学分析

有研究表明, EB 发病原因是参与皮肤基底膜稳定性的蛋白基因缺陷, 包括编码表皮、基底膜区域或真皮上部具有结构功能的蛋白质, 对于皮肤的完整性及真皮与表皮之间的粘附非常重要^[6]。目前发现至少 20 个致病基因会导致 EB^[7], 不同的突变类型所引起的临床表现与预后存在差异, COL7A1 基因突变已被证明会导致 DEB 的发生^[8]。

COL7A1 基因位于 3p21.1, 全长 31.2 kb, 包含 118 个外显子^[9]。COL7A1 编码的Ⅶ型胶原蛋白分子结构上是由 3 个相同的 α1-(Ⅶ) 链构成的同源三聚体^[10]。每条 α1 多肽链包含中心胶原三螺旋结构域 (相对分子质量 145×10³), 两侧为非胶原性氨基末端结构域 NC-1 (相对分子质量 145×10³) 和羧基末端结构域 NC-2 (相对分子质量 30×10³), 三螺旋结构域由 Gly-X-Y 重复序列构成^[6]。该多肽链主要由表皮的角质形成细胞合成, 但也可由真皮成纤维细胞合成, 在合成完整的 α1 多肽后, 3 个多肽通过羧基末端 (NC-2 结构域) 结合成三聚体分子, 它们的胶原结构域折叠成三螺旋构象, 其中两个Ⅶ型胶原分子排列成 1 个反向平行二聚体, 并且在除去部分羧基末端 (NC-2) 后, 通过分子间二硫键形成稳定的二聚体, 随后这些二聚体横向聚集形成锚定原纤维。NC-1 通过同源性与致密层的蛋白质结合, 稳定该层与真皮的联系^[6,10]。COL7A1 基因突变使得Ⅶ型胶原蛋白合成受到影响, 无法组装成有功能的锚原纤维导致 DEB 发生。据报道, COL7A1 中有 700 多种致病变异位点^[11]。根据遗传方式可分为常染色体隐性营养不良

型大疱性表皮松解症(recessive dystrophic epidermolysis bullosa,RDEB)和常染色体显性营养不良型大疱性表皮松解症(dominant dystrophic epidermolysis bullosa,DDEB)。RDEB 和 DDEB 的致病基因均为 COL7A1,但 RDEB 的症状更重,预后更差并缺乏有效的治疗^[12],部分亚型与形成致残性瘢痕和侵袭性鳞状细胞癌有关^[13],对患儿预后有较大影响。中国 RDEB 患者的表型相对较轻,严重 RDEB 约占所有 RDEB 患者的 23.8%^[14]。

病例 1 患儿在 COL7A1 上检测到 c.4439G>A 及 c.2587+1_2587+2insCG(splicing)复合杂合突变。前者为错义突变,会导致外显子 42 中第 4 439 号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤,使第 1 480 号氨基酸由甘氨酸变异为天冬氨酸,为三螺旋结构域甘氨酸替代。甘氨酸是最小的氨基酸分子,当发生甘氨酸替代时,大分子氨基酸可能干扰Ⅶ型胶原蛋白三螺旋功能域的形成,妨碍多肽的正确折叠、聚合、分泌^[15]。隐性遗传时在杂合子状态下,这些替代通常不表现出临床表型,但当与另一种突变(无义、剪接位点、插入或缺失突变)结合时可表现出不同程度的 RDEB^[10]。后者为剪接突变,位于 NC-1 结构域。NC-1 结构域介导锚定纤维附着到上方基底膜和下方真皮,突变可能导致该基因功能丧失。在人类基因突变数据库(HGMD)、Clinvar 数据库均未见此两个位点的相关报道。

病例 2 患儿 COL7A1 上检测到 c.8569G>T 及 c.4820G>T 复合杂合突变。在外显子 116 中 c.8569G>T 的突变,使得谷氨酸密码子(GAG)被改为停止密码子(TAG),氨基酸发生无义突变,从而使多肽过早终止,转录物水平明显降低,无法组装成功能性锚定纤维。外显子 116 位于 NC-2 结构域的中间,NC-2 结构域包含参与形成二硫键的保守半胱氨酸,这使得Ⅶ型胶原蛋白同源三聚体之间能够连接^[10]。该变异位于编码区最后 10%,已有该位点 RDEB 的病例报道,研究表明靠近 COL7A1 3'端的提前终止密码子(PTC)并不能完全消除Ⅶ型胶原蛋白的 mRNA,可能会产生一些功能性锚定纤维而使得患儿临床表现相对较轻^[16-17]。后者为错义突变,导致外显子 51 中 4 820 号核苷酸由鸟嘌呤变为胸腺嘧啶,导致第 1 607 号氨基酸由甘氨酸变为缬氨酸,亦为三螺旋结构域中甘氨酸替代,HGMD、Clinvar 数据库未见此位点的相关报道。

本文中新发现的 3 个突变位点有助于扩大 DEB 中 COL7A1 突变的数据库。

2.3 EB 的诊断

EB 的诊断除了典型临床表现,还需结合皮肤免疫组织化学(IHC)、免疫荧光图谱(IFM)、透射电子显微镜(TEM)及基因检测等方法。尽管 TEM 对于诊断 EB 有很大帮助,但此项检查需要专业的检查设备和人员,不宜得到推广,逐渐被 IFM 替代^[2]。在理想情况下,应同时进行基因检测和 IFM,以便获得 EB

在 DNA 和蛋白质水平上完整的分子表征^[18-19]。

2.4 EB 的治疗

EB 的治疗在婴儿期主要是加强护理,防止机械性损伤和感染,增强营养促进创面愈合。后期部分患儿因反复多次溃疡、糜烂或因患表型严重的 EB 亚型,导致关节挛缩、手足畸形、食管挛缩、气道损伤、幽门闭锁等,甚至发生鳞状细胞癌,则需要及时手术治疗^[2]。目前对 CAS 暂无特别有效的治疗方法,一些临床前或临床试验的进展为 EB 患者带来了希望,如基因疗法(基因替代、基因编辑、基于 RNA 的疗法、天然基因疗法)、基于细胞的疗法(成纤维细胞、骨髓移植、间充质基质细胞、诱导多能干细胞)、重组蛋白疗法及应用药物选择性诱导核糖体读取无义突变的密码子等方法^[20]。

2.5 EB 的预防

目前 EB 缺少特效的治疗手段,早期患儿多死于严重的感染败血症,存活患者也会因后遗症造成心理问题并影响其日后的生活质量。因此,对于有 EB 家族史和生育史的家系均应建议进行遗传咨询及产前诊断,最大限度减少该病的发生^[15]。

综上所述,本研究新发现了 COL7A1 基因上的 3 个位点突变。目前该疾病仍以对症治疗为主,无特效治疗方式。随着研究的不断深入,越来越多 EB 致病基因将被发现,基因型与表型间的联系也会更加清晰,可为今后的诊断、治疗及遗传咨询提供有效的理论依据。

参考文献

- [1] FINE J D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry[J]. JAMA Dermatol, 2016, 152(11):1231-1238.
- [2] 于灵,冯素英.先天性大疱性表皮松解症诊断及治疗进展[J].中华皮肤科杂志,2016,49(7):516-519.
- [3] SCHIERZ I A M, GIUFFRÈ M, DEL VECCHIO A, et al. Recognizable neonatal clinical features of aplasia cutis congenita[J]. Ital J Pediatr, 2020, 46(1):25.
- [4] HAS C, BAUER J W, BODEMER C, et al. Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility[J]. Br J Dermatol, 2020, 183(4):614-627.
- [5] MUKHTAR-YOLA M, MSHELIA L, MAIRAMI A B, et al. Aplasia cutis congenita: a report of two cases from National Hospital Abuja, Nigeria and review of the literature[J]. Pan Afr Med J, 2020, 36:291.

[6] MARIATH L M, SANTIN J T, SCHULER-F ACCINI L, et al. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects [J]. *An Bras Dermatol*, 2020, 95(5): 551-569.

[7] 陆效笑, 陆春梅, 王来栓, 等. COL7A1 基因致病变异所致新生儿期大疱表皮松解症 28 例病例系列报告 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15(3): 210-214.

[8] BARDHAN A, BRUCKNER-TUDERMAN L, CHAPPLE I L C, et al. Epidermolysis bullosa [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 78.

[9] HAM K A, AUNG-HTUT M T, FLETCHER S, et al. Nonsequential splicing events alter antisense-mediated exon skipping outcome in COL7A1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7705.

[10] DANG N, MURRELL D F. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa [J]. *Exp Dermatol*, 2008, 17(7): 553-568.

[11] EICHSTADT S, TANG J Y, SOLIS D C, et al. From clinical phenotype to genotypic modeling: incidence and prevalence of recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2019, 12: 933-942.

[12] 吕雪, 李昊, 刘红彦, 等. COL7A1 基因复合杂合变异所致的隐性营养不良型大疱性表皮松解症家系的遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(4): 445-448.

[13] UITTO J, BRUCKNER-TUDERMAN L, MCGRA TH J A, et al. EB2017-progress in epidermolysis bullosa research towards treatment and cure [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): 1010-1016.

[14] CHEN F, HUANG L, LI C, et al. Next-genera-

tion sequencing through multigene panel testing for the diagnosis of hereditary epidermolysis bullosa in Chinese population [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(2): 179-184.

[15] 刘宁, 郭宏湘, 孔祥东, 等. 营养不良性大疱性表皮松解症 COL7A1 基因诊断及产前诊断 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(4): 277-282.

[16] YONEI N, OHTANI T, FURUKAWA F. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Case of non-Hallopeau-Siemens variant with premature termination codons in both alleles [J]. *J Dermatol*, 2006, 33(11): 802-805.

[17] CHO J W, NAKANO H, LEE K S. Type VII collagen gene mutations (c. 8569G>T and c. 4879G>A) result in the moderately severe phenotype of recessive dystrophic epidermolysis bullosa in a Korean patient [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(2): 256-261.

[18] HAS C, LIU L, BOLLING M C, et al. Clinical practice guidelines for epidermolysis bullosa laboratory diagnosis [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(3): 574-592.

[19] HAS C, J KÜSEL, REIMER A, et al. The position of targeted next-generation sequencing in epidermolysis bullosa diagnosis [J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(4): 437-440.

[20] HOU P C, WANG H T, ABHEE S, et al. Investigational treatments for epidermolysis bullosa [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(6): 801-817.

(收稿日期: 2022-08-18 修回日期: 2022-12-08)

(上接第 1302 页)

[18] WANG J, GALLAGHER D, DEVITO L M, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(1): 23-35.

[19] TOMEI A A, VILLA C, RICORDI C. Development of an encapsulated stem cell-based therapy for diabetes [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(9): 1321-1336.

[20] LIU B, CHEN S, XU Y, et al. Chemically defined and xeno-free culture condition for human extended pluripotent stem cells [J]. *Nat Com-*

mun, 2021, 12(1): 3017.

[21] KONDO Y, TOYODA T, INAGAKI N, et al. iPSC technology-based regenerative therapy for diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 234-243.

[22] HOGREBE N J, AUGSORNWORAWAT P, MA XWELL K G, et al. Targeting the cytoskeleton to direct pancreatic differentiation of human pluripotent stem cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 460-470.

(收稿日期: 2022-06-10 修回日期: 2023-02-05)