

间充质干细胞源性外泌体治疗继发性淋巴水肿

王欣欣¹, 王景信²<https://doi.org/10.12307/2023.344>

投稿日期: 2022-04-26

采用日期: 2022-06-15

修回日期: 2022-06-30

在线日期: 2022-08-01

中图分类号:

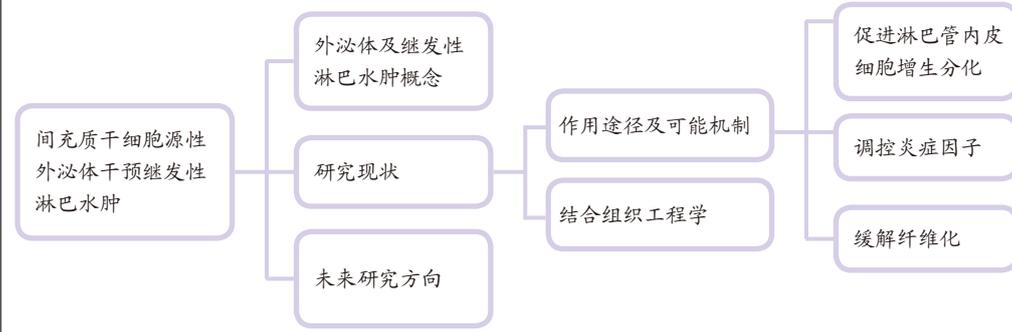
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2023)10-01603-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞源性外泌体治疗继发性淋巴水肿的作用途径及机制



文题释义:

间充质干细胞源性外泌体: 间充质干细胞旁分泌的盘状囊泡称为外泌体, 其直径为30–150 nm, 具有典型的脂质双分子层结构, 携带独立核酸和脂质等分子, 可参与细胞间通讯、调控微环境, 在多种疾病领域显示出巨大治疗潜能。

继发性淋巴水肿: 恶性肿瘤患者因接受手术或放射治疗, 导致淋巴系统破损, 淋巴液回流受阻, 随之伴发渐进性肿胀、慢性炎症反应、脂肪沉积和皮肤纤维化等症状, 严重降低患者的生活质量。

摘要

背景: 多种细胞通过旁分泌形式可分泌微囊泡, 其中体积最小的被称为外泌体。起初外泌体被认做细胞的“代谢废物”, 后发现其通过转运独立的蛋白质、脂质、miRNA或以配体形式参与调控许多重要的信号通路。间充质干细胞源性外泌体作为极具研究潜力的非细胞疗法之一, 广泛应用于多种疾病, 对继发性淋巴水肿具有重要治疗作用。

目的: 综述间充质干细胞源性外泌体对继发性淋巴水肿的作用及其研究进展, 展望未来研究仍需蓄力的方向。

方法: 通过关键词及“滚雪球”式在PubMed、Google Scholar、Embase、Scopus、Wiley数据库和中国知网、万方数据库检索间充质干细胞源性外泌体对继发性淋巴水肿的相关文献, 检索时间为2005–2022年, 最终共纳入58篇文献进行综述分析。

结果与结论: ①间充质干细胞源性外泌体因低免疫原性的优势广泛应用于组织再生和内脏纤维化等多种研究领域, 其来源丰富, 脂肪、骨髓、脐血源性外泌体应用最为成熟。②间充质干细胞源性外泌体对于继发性淋巴水肿的缓解作用已经被证实, 通过在动物水肿局部皮下注射间充质干细胞源性外泌体, 淋巴管内皮细胞显著增生分化形成新生旁系淋巴管, 有效减少水肿体积。③外泌体调控慢性炎症反应中巨噬细胞、转化生长因子 β 及其他炎性细胞或因子的数量, 改善间质微环境, 影响后续纤维化、脂肪沉积进程, 但具体调控机制有待探讨。④目前间充质干细胞源性外泌体对继发性淋巴水肿的康复作用研究仅限于动物实验, 并未涉及临床, 且在研究过程中外泌体最佳浓度、最佳干预时间及干预频率等方面均无清晰界定, 未来需要更多机制研究并补充临床相关试验。

关键词: 间充质干细胞源性外泌体; 继发性淋巴水肿; 淋巴管内皮细胞; 炎症因子; 纤维化; 水凝胶; 组织工程; 综述

Mesenchymal stem cells-derived exosomes in treatment of secondary lymphedema

Wang Xinxin¹, Wang Jingxin²¹Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China; ²Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450007, Henan Province, China

Wang Xinxin, Master candidate, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China

Corresponding author: Wang Jingxin, MD, Master's supervisor, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450007, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: A variety kinds of cells can secrete microvesicles because of their paracrine effect, and the smallest microvesicles are called exosomes. Initially, exosomes were recognized as the “metabolic waste” of normal cells. However, they can engage in the regulation of several signaling pathways by transporting special substances such as proteins, lipids, miRNA and ligands or just act as ligands. As one of the most promising therapies, mesenchymal stem cells-derived exosomes are widely used in the study of various diseases and have a significant role in secondary lymphedema.

OBJECTIVE: To review the development and effect of mesenchymal stem cells derived exosomes on secondary lymphedema systematically, and summarize the deficiency of researches.

¹新乡医学院, 河南省新乡市 453000; ²郑州市中心医院, 河南省郑州市 450007

第一作者: 王欣欣, 女, 1995年生, 河南省鹤壁市人, 汉族, 新乡医学院在读硕士, 主要从事继发性淋巴水肿、间充质干细胞源性外泌体与继发性淋巴水肿相关基础研究。

通讯作者: 王景信, 博士, 硕士生导师, 郑州市中心医院康复医学科主任, 河南省郑州市 450007

<https://orcid.org/0000-0001-8444-2858> (王欣欣); <https://orcid.org/0000-0002-9027-7032> (王景信)

基金资助: 河南省医学科技攻关计划项目(2018020778), 项目负责人: 王景信; 河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(222102310657), 项目负责人: 王景信; 新乡医学院研究生科技创新支持计划项目(YJSCX202146Y), 项目负责人: 王欣欣

引用本文: 王欣欣, 王景信. 间充质干细胞源性外泌体治疗继发性淋巴水肿[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(10):1603-1609.



METHODS: With the key words and “snowballing ways”, articles about rehabilitation of mesenchymal stem cells-derived exosomes on secondary lymphedema were searched in PubMed, Google Scholar, Embase, Scopus, Wiley, CNKI and Wanfang databases from 2005 to 2022. A total of 58 articles were included finally.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Due to the low immunogenicity of mesenchymal stem cells-derived exosomes, they are widely used in tissue regeneration, visceral fibrosis and many other kinds of diseases. There are rich sources of them, the application of adipose, bone marrow, umbilical cord blood-derived exosomes are most frequent. (2) Mesenchymal stem cells-derived exosomes benefit secondary lymphedema in animal experiments. They can reduce the volume of edema by promoting lymphatic endothelial cell differentiation and reconstructing new lymphatic values. (3) Meanwhile, the exosomes can interact with macrophages and transforming growth factor β and other important factors to regulate the local inflammation as well as the process of fibrosis and fat deposition. However, the specific intervention mechanisms are still incomplete. (4) Current researches focus on the animal experiments not touch upon clinical experiments. Besides, there are no clear conclusions about the optimal concentration, proper time and frequency of intervention, so more details and clinical researches are still worthy to be supplied in the future.

Key words: mesenchymal stem cell-derived exosome; secondary lymphedema; lymphatic endothelial cell; inflammatory factor; fibrosis; hydrogel; tissue engineering; review

Funding: Foundation for the Medical Science and Technology Research Project of Henan Province, No. 2018020778 (to WJX); the Key Research Development and Promotion (Science and Technology) Project in Henan Province, No. 222102310657 (to WJX); Graduate Science and Technology Innovation Support Program of Xinxiang Medical University, No. YJSCX202146Y (to WXX)

How to cite this article: WANG XX, WANG JX. Mesenchymal stem cells-derived exosomes in treatment of secondary lymphedema. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(10):1603-1609.

0 引言 Introduction

乳腺癌或盆腔恶性肿瘤患者接受手术或放射治疗后，淋巴系统遭到破坏而出现继发性淋巴水肿，临床以渐进性肿胀、脂肪沉积、慢性炎症反应及皮肤纤维化改变为主要特征，期间护理不当可能出现疣状增生和蜂窝组织炎，极大影响患者的日常生活^[1]。据世界卫生组织统计，全球约有 2.5 亿人患有继发性淋巴水肿，因测量、诊断及随访的不规范性，淋巴水肿的发病概率为 20%-30%^[2]。常用治疗方法除淋巴静脉吻合术、抽脂术等外科手术外^[3-4]，国际金标准治疗为综合消肿治疗，联合间歇性气压压缩疗法效果更佳^[5]。现有治疗手段能有效延缓水肿发展，提高患者短期内生活质量，但疗程周期长、花销大，淋巴管的生理复流及皮肤纤维化问题并未根本解决。

近年来，间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 活跃于多个疾病领域，在继发性淋巴水肿中，间充质干细胞具有抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、促进淋巴管内皮细胞增生分化的能力^[6-7]。研究发现间充质干细胞源性外泌体相比于干细胞免疫反应更少、安全性更高、更易于储存管理^[8]，在继发性淋巴水肿中同样具有修复淋巴管道、减轻水肿的效果，应用潜力可观。

文章采用系统综述方法，筛选主题符合间充质干细胞外泌体影响继发性淋巴水肿的相关研究，概括此领域最新研究成果及研究进展，提出尚有争议和研究不足之处，为外泌体早日应用临床提供理论基础和现实依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者与通讯作者于 2022 年 2 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2005-2022 年。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Google Scholar、Embase、Science-Direct、Wiley、中国知网及万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词：“exosome, mesenchymal stem cells, lymphedema, breast cancer lymphedema, lymphedema of the lower extremities, exosomes and lymphedema, MSCs-exosomes and secondary lymphedema, MSCs-exosomes and lymphedema inflammation, MSCs-exosomes and lymphedema fibrosis”；中文检索词：“外泌体、间充质干细胞、继发性淋巴水肿、乳腺癌淋巴水肿、下肢淋巴水肿、外泌体与淋巴水肿、间充质干细胞源性外泌体与继发性淋巴水肿、间充质干细胞源性外泌体与淋巴水肿炎症反应、间充质干细胞源性与淋巴水肿纤维化”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 和中国知网数据库检索策略为例，见图 1。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 exosome [Title/Abstract] [Mesh]	#1 外泌体 [标题 / 摘要]
#2 exosomes [Title/Abstract] [Mesh]	#2 间充质干细胞 [标题 / 摘要]
#3 mesenchymal stem cell [Title/Abstract] [Mesh]	#3 继发性淋巴水肿 [标题 / 摘要]
#4 mesenchymal stem cells [Title/Abstract] [Mesh]	#4 乳腺癌淋巴水肿 [标题 / 摘要]
#5 #1 OR #2	#5 下肢淋巴水肿 [标题 / 摘要]
#6 #3 OR #4	#6 淋巴水肿炎症反应 [标题 / 摘要]
#7 lymphedema [Title/Abstract] [Mesh]	#7 淋巴水肿纤维化 [标题 / 摘要]
#8 breast cancer lymphedema [Title/Abstract] [Mesh]	#8 #1 AND #2 AND #3
#9 Lymphedema of the lower extremities [Title/Abstract] [Mesh]	#9 #1 AND #2 AND #4
#10 #7 OR #8 OR #9	#10 #1 AND #2 AND #5
#11 fibrosis [Title/Abstract] [Mesh]	#11 #1 AND #2 AND #6
#12 inflammation [Title/Abstract] [Mesh]	#12 #1 AND #2 AND #7
#13 #10 AND #11	#13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14 #10 AND #12	
#15 #5 AND #6 AND #10 AND #13	
#16 #5 AND #6 AND #10 AND #14	

图 1 | 中英文数据库文献检索策略图

1.1.7 检索文献量 初步检索到英文文献 3 204 篇，中文文献 1 274 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①原创性及创新性强，论点论据可靠的文章；②发表在相关领域权威杂志上的文章；③主题符合间充质干细胞外泌体对继发性淋巴水肿作用的相关研究；④内容提及间充质干细胞外泌体对于继发性淋巴水肿皮肤纤维化相关作用。

1.2.2 排除标准 ①与研究目的无相关性的文献；②重复性研究文献；③综述及 Meta 分析类文献。

1.3 文献质量评估和数据的提取 共检索到 4 478 篇相关文献，通过阅读文献标题、摘要和全文，评估纳入文献的有效性和适用性，实际纳入 58 篇文献进行综述，文献筛选流程图，见图 2。

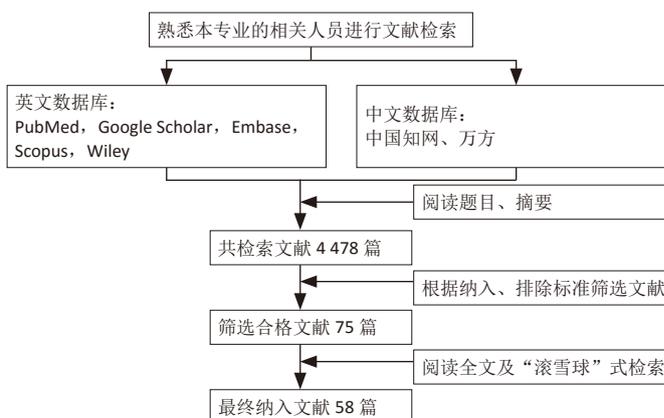
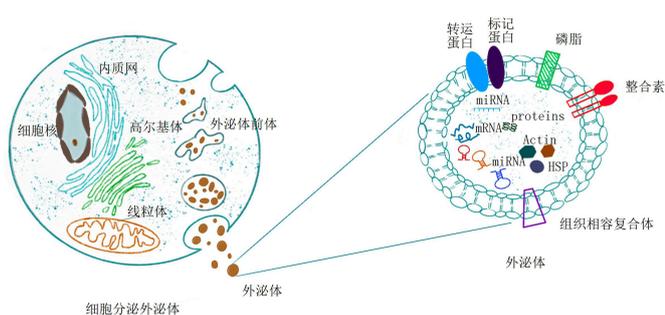


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 间充质干细胞源性外泌体在继发性淋巴水肿中研究发展史
1924年，俄罗斯形态学家 ALEXANDER 等发现间质中存在一种能分化为不同类型血细胞的前体细胞^[9]；1980年代，JOHNSTONE 等^[10]从网织红细胞成熟的过程中首次分离并提及“外泌体”概念。20世纪90年代 CAPLAN^[11]正式规范了间充质干细胞的命名，在21世纪，间充质干细胞源性外泌体成为最常见的选择之一。

细胞生理状态下或对刺激产生应答而分泌释放的物质称为外囊泡，根据直径大小和细胞来源分为外泌体、微囊泡、纳米颗粒、囊泡和凋亡小体，外泌体 (Exosomes) 是体积最小的外囊泡，由质膜和胞内多泡体融合而成，直径 30-150 nm，起初被认为是细胞的“代谢产物”而没有引起重视，随后发现外泌体中含有 microRNA、鞘磷脂及神经酰胺等，通过转运到受体细胞介导细胞内和细胞间的通讯，进而影响损伤和感染进程^[12]。外泌体来源广泛，包括间充质干细胞、肿瘤细胞、血液、尿液、乳汁和脑脊液等^[13-17]，其中间充质干细胞源性外泌体应用最广。外泌体表面蛋白组成因来源而异，但 Alix, Tsg101 和 CD9, CD63, CD81 跨膜蛋白等是外泌体常见的组成部分，常作为表面标记物^[18]，外泌体结构模式图见图 3。



图注：左图细胞质膜和胞内多泡体融合形成外泌体前体，成熟后通过旁分泌释放。右图外泌体的磷脂双分子层结构内嵌转运蛋白、标记蛋白及其他如图所示的物质；内含 miRNA, mRNA, HSP, Actin 及其他蛋白。HSP 为热休克蛋白；Actin 为肌动蛋白；miRNA 为微小 RNA；proteins 为其他蛋白

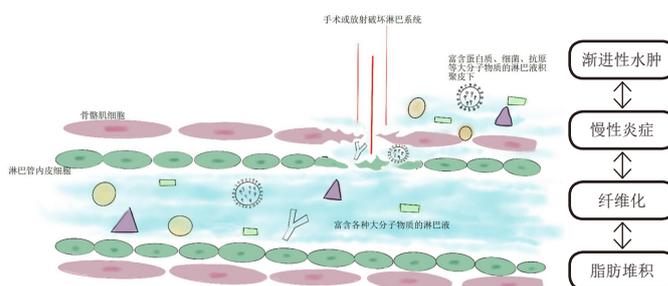
图 3 | 外泌体结构模式图

相对于干细胞而言，外泌体具有低免疫原性、低毒性，更方便储存和管理的特性，能最大程度保留承载物质的活性^[19]。基于此，间充质干细胞外泌体作为新型治疗方式，在创伤、皮肤损伤、成骨分化及心脏、肝脏、肾脏等多种疾病中均显现出良好的疗效，未来有可能取代干细胞成为新型治疗手段^[20-25]。间充质干细胞源性外泌体有关信息汇总，见表 1。

2.2 继发性淋巴水肿病理特征 淋巴系统引流富含脂质和大分子蛋白的间质液，是胆固醇代谢的重要调节器，除此之外，各级淋巴管还将细菌、外源性抗原、微粒物质和免疫细胞等运输到区域淋巴结和淋巴样结构中激活免疫应答反应。肿瘤患者手术治疗直接破坏局部淋巴结及淋巴管物理结构，放射治疗使淋巴结内部及周围组织产生纤维化改变，严重影响淋巴系统运输功能。富集蛋白质、细菌、抗原及其他大分子物质的淋巴液因得不到及时清除而积聚在组织间隙，形成复杂的炎症病理环境，随着时间的进展和其他外界因素的共同影响，发生局部渐进性水肿、纤维化、脂肪沉积改变及长期慢性炎症反应。继发性淋巴水肿病理生理模式图见图 4。

表 1 | 间充质干细胞源性外泌体相关信息

项目	外泌体信息
物理特性	(1) 直径 30-150 nm; (2) 内含大量信号分子;
常见来源	(3) 膜表面常分布标记蛋白 (1) 脂肪组织; (2) 骨髓; (3) 脐带血; (4) 肿瘤细胞
应用领域	(1) 细胞实验; (2) 动物实验
研究热点领域	(1) 再生医学; (2) 纤维化; (3) 炎症调节
应用优点	(1) 促增生分化; (2) 低免疫原性; (3) 低毒性; (4) 便于储存和管理
应用缺点	(1) 半衰期短; (2) 提取繁琐; (3) 经济代价大

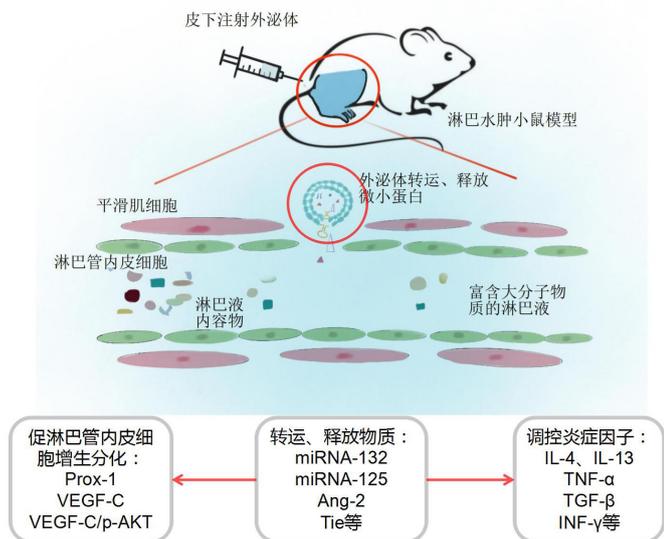


图注：手术或放射治疗使淋巴管内皮细胞及周围正常细胞缺失或产生纤维化改变，致使大量淋巴液无法通过淋巴循环回流而积聚在组织间隙，造成渐进性水肿，同时，淋巴液中细菌、蛋白质和抗原等物质激发炎症反应，促使纤维化及脂肪沉积的形成

图 4 | 继发性淋巴水肿病理生理模式图

研究表明，巨噬细胞作为淋巴液中数量最多的炎症细胞，常协同其他炎症递质如树突状细胞等通过抗原呈递激活 T 淋巴细胞，影响淋巴管内皮细胞的生成、纤维化进程和免疫炎症反应^[26]。在多种炎症因子共刺激下^[27]，成纤维细胞合成大量胶原纤维，联合细胞外基质的沉积反之促使集合淋巴管管壁发生纤维化改变，恶化淋巴管泵收缩功能，进一步加重淋巴水肿，淤滞的淋巴液造成更严重的炎症微环境，如此“负反馈”使结局恶化^[28]。由此，渐进性水肿、脂肪沉积、皮肤纤维化和慢性免疫炎症反应是继发性淋巴水肿四大病理特征^[29]，以上病理过程相互作用相互影响，给基础研究和临床治疗带来巨大挑战。

2.3 间充质干细胞源性外泌体对于继发性淋巴水肿的作用 间充质干细胞外泌体在继发性淋巴水肿中已被证实能够通过转运 microRNA 及调控其他因子，促进淋巴管内皮细胞增生分化，达到重构淋巴管恢复淋巴引流的目的，同时参与调控慢性免疫炎症反应中重要炎症细胞或炎症因子的表达，进而影响脂肪沉积和纤维化进程，其模式图见图 5。然而目前结论集中于前者减轻水肿方面，少数文献提及外泌体可使淋巴水肿动物模型皮肤纤维化程度减轻，但具体机制仍不清楚。总之，间充质干细胞外泌体对于缓解继发性淋巴水肿的作用已经十分明确，但部分机制尚不明确，未来值得深入探究。



图注：继发性淋巴水肿小鼠模型水肿局部皮下注射外泌体，其通过转运 miRNA-132、Ang-2 等蛋白，促进 VEGF-C 的释放，激活淋巴管内皮细胞增殖通路，prox-1 表达上调；同时抑制炎症因子的释放，调控免疫炎症反应，影响后续纤维化等进程。Prox-1 为普洛斯特同源盒蛋白 1；VEGF-C 为血管内皮生长因子 C；VEGF-C/p-AKT 为淋巴管内皮细胞增殖通路；miRNA-132 为微小 RNA-132；miRNA-125 为微小 RNA-125；Ang-2 为血管生成素 2；Tie 为内皮细胞 TEK 酪氨酸激酶；IL-4 为白细胞介素 4；IL-13 为白细胞介素 13；TNF-β 为肿瘤坏死因子 β；INF-γ 为干扰素 γ

图 5 | 外泌体治疗继发性淋巴水肿小鼠模型模式图

2.3.1 诱导淋巴管内皮细胞增生和分化 淋巴管内皮细胞胞质稀薄，细胞间连接疏松，缺乏紧密连接和黏附连接，相邻内皮细胞连接处为细胞间的重叠结构，又称瓣膜样连接，这种结构特点形成高通透性，允许大分子物质等进入管腔；淋巴管内皮细胞的非管腔面为锚丝，由弹性纤维和胶原纤维组成，两端分别连接内皮细胞与组织间隙中的纤维组织，以固定内皮细胞的空间位置，调节淋巴管与组织内压力变化，稳定淋巴液的正常生理回流^[30]。然而手术和放疗破坏局部淋巴管及淋巴结，淋巴管内皮细胞的叠瓦状排列被打乱，致使大量淋巴液不能正常回流，积聚在皮下，引发后续“环式”病理变化。

因此，从结构上恢复受损淋巴管的功能是根治继发性淋巴水肿的首要选择，而间充质干细胞外泌体显然具备修复受损淋巴管的功能。LI 等^[31]体外构建过表达 Exosome-CD63- 血管内皮生长因子 C 融合蛋白 (Exos-CD63-VEGFC)，显著增加了淋巴管标记物淋巴管内皮透明质酸受体 1 的表达，促进淋巴管内皮细胞增殖、迁移和成管；在此之前，ZHAO 等^[32]发现人脐血间充质干细胞来源的外泌体中含有大量血管生成素 2 和内皮细胞 TEK 酪氨酸激酶，而血管生成素 2 是修复淋巴水肿的关键因子，能通过促进淋巴管内皮细胞的增殖、迁移以及小管形成来促进淋巴管再生。TEK 酪氨酸激酶经外泌体转运进入细胞后，协同血管生成素 2 使淋巴管内皮中淋巴管内皮透明质酸受体 1 表达上调，激活血管内皮生长因子受体 3/p-Akt 的表达，帮助淋巴管重构。除此之外，WANG 等^[33]发现脂肪间充质干细胞源性外泌体中的 miR-132 直接转运到淋巴管内皮细胞，以某种机制扩大血管内皮生长因子 C 的促淋巴管生成效应，有效缓解了水肿体积。同样，其他相关研究也提示外泌体具有恢复淋巴引流的效应^[31-38]，见表 2，3。

表 2 | 间充质干细胞源性外泌体促进淋巴管内皮细胞增生分化细胞实验汇总表

第一作者	发表年份	干预方法	结果指标	主要结论
LI ^[31]	2020	CD63- 血管内皮生长因子 C/ 外泌体与淋巴管内皮细胞共培养	淋巴管内皮细胞数目	淋巴管内皮细胞显著增生、迁移和成管
MARCOZZI ^[34]	2020	脂肪间充质干细胞旁分泌	淋巴管内皮细胞数目及成管	有效促进淋巴管内皮细胞成管
SAIJO ^[35]	2019	脂肪间充质干细胞旁分泌	淋巴管内皮细胞数目及成管	显著促进淋巴管内皮细胞成管
ZHAO ^[32]	2018	0, 50, 100 μg 人间充质干细胞外泌体与淋巴管内皮细胞共培养	淋巴管内皮细胞数目及成管	剂量依赖性促进淋巴管内皮细胞增生分化
WANG ^[33]	2018	脂肪间充质干细胞与血管内皮生长因子联合培养后提取的外泌体与淋巴管内皮细胞共培养	淋巴管内皮细胞数目及成管	通过 miR-132-Smad-7 促进淋巴管内皮细胞的增殖、迁移、成管
LIANG ^[36]	2016	25, 50, 100, 200 μg/mL 脂肪间充质干细胞外泌体与人脐静脉内皮细胞共培养	淋巴管、人脐静脉内皮细胞数目	促进淋巴管、人脐静脉内皮细胞成管
CARRASCO-RAMÍREZ ^[37]	2016	膜黏蛋白人脐静脉内皮细胞、淋巴管内皮细胞共培养	人脐静脉内皮细胞和人淋巴管内皮细胞的分化	促进人淋巴管内皮细胞、封闭毛细血管成管

表 3 | 间充质干细胞源性外泌体促进淋巴管内皮细胞增生分化动物实验汇总表

第一作者	发表年份	动物类型	建模方法	建模成功标准	干预方法	检测方法	结果指标	主要结论
LI ^[31]	2020	C57BL/6J 雌性，6 周龄	鼠尾手术	水肿较对侧明显	行造模术	直径、免疫组织化学染色等	鼠尾直径、淋巴管内皮细胞数目	显著促进淋巴管内皮细胞增殖、迁移成管
ZHAO ^[32]	2018	C57BL/6J 雌性，6-8 周龄	淋巴管手术	水肿较对侧明显	术后 1 周	细胞增殖、迁移、成管实验、影像学等	鼠尾直径、淋巴管内皮细胞数目、淋巴管内皮细胞成管	转运 Ang-2，激活 Prox1、Akt/血管内皮生长因子 R3，显著减轻水肿
ZHANG ^[38]	2015	Wistar 大鼠，雄性，260-320 g	烧灼手术	明显烧灼伤口	明显手术	免疫组织化学染色、影像学	淋巴管内皮细胞数目、淋巴管内皮细胞成管	促进淋巴管内皮细胞增生和分化

表注：Ang-2 为血管生成素；Prox-1 为普洛斯特同源盒蛋白 1

可以肯定的是外泌体的确对于淋巴管内皮细胞有增生作用，但相关机制通常仅明确下游某个蛋白，而不能梳理通顺整个通路；且剂量浓度相关研究为数不多，虽然上述 LIANG 等^[36]设置 25, 50, 100, 200 μg/mL 质量浓度的脂肪间充质干细胞外泌体探究促进淋巴管内皮细胞增生的最佳浓度，结果显示 100 μg/mL 效果最为显著，但与 ZHAO 等^[32]的“剂量依赖性”结论相矛盾，原因可能因为实验开展的类型不同所致。因外泌体的低免疫原性，目前尚无外泌体致肿瘤复发的相关报道，后续扩大外泌体的浓度梯度，挖掘外泌体在继发性淋巴水肿中的潜能作用是未来研究重点之一，因此，未来还需开展更多更全面的探索。

2.3.2 潜在调节免疫炎症反应 慢性炎症反应贯穿继发性淋巴水肿始终，早期炎症症状不明显，但镜下观察可见大量炎症细胞及炎症因子弥漫在组织间隙，这为后期脂肪沉积及纤维化

的发生提供了“温床”^[39]。在新冠肺炎、过敏以及自身免疫疾病的炎症过程中，间充质干细胞外泌体均表现出良好的缓解效果^[40-42]。然而缺少对继发性淋巴水肿慢性炎症的直接研究，可能因为慢性炎症反应主要原因起始于淤滞的淋巴液，因其含有大量炎症因子、细菌等物质引发机体保护性炎症反应，造成后续“负反馈”式的恶性结局。因此，大部分研究重点倾向于解决水肿问题。然而在相关领域，BLAZQUEZ等^[43]通过体外实验发现人脂肪间充质干细胞来源的外泌体通过细胞-细胞接触直接介导或释放免疫抑制因子间接介导的方式，抑制CD4、CD8、T细胞的分化和增殖，同时抑制肿瘤坏死因子 γ 的释放，这是否可以说明外泌体在炎症环境中具有“稀释炎症因子”的能力这一问题有待未来继续研究探讨。纳入有关间充质干细胞源性外泌体调控炎症因子的文献归纳^[43-45]，见表4。

表4 | 间充质干细胞源性外泌体调控炎症因子纳入文献汇总表

第一作者	发表年份	研究类型	干预方法	结果指标	主要结论
CHEN ^[44]	2016	细胞实验	间充质干细胞外泌体与人外周血单核细胞共培养	观察炎症因子分泌	抑制肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β
BLAZQUEZ ^[43]	2014	细胞实验	4, 8, 16 $\mu\text{g}/10^6$ (PBLs) 外泌体与T细胞共培养	T细胞增殖、分化和肿瘤坏死因子 γ 分泌	抑制淋巴细胞的分化表型及肿瘤坏死因子 γ 分泌
ZHANG ^[45]	2014	动物实验	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 外泌体与人、鼠单核细胞共培养	炎症因子分泌	抗炎因子白细胞介素10表达增强

有研究表明肿瘤坏死因子 α /核转录因子 kB 信号通路是间充质干细胞抑制T细胞增殖的关键机制^[46]，而干细胞发挥作用的主要方式依靠其旁分泌功能，从这个意义上说，外泌体是否也通过肿瘤坏死因子 α /核转录因子 kB 信号通路对T细胞产生免疫调节作用尚未可知，明确外泌体对于继发性淋巴水肿慢性炎症的影响或许能为临床药物开发提供新的途径。

2.3.3 缓解皮肤纤维化程度 几乎所有的慢性炎症反应均可致促纤维化细胞因子的积累，并进一步增加促纤维化生长因子白细胞介素4、白细胞介素13以及转化生长因子 β 的表达，使皮下纤维细胞增多，纤维层加厚，增加胶原沉积，减少胶原分解^[47]，继发性淋巴水肿的慢性炎症环境也不例外。临床继发性淋巴水肿患者随着纤维化加重，可能诱发水肿肢体麻木、紧张感甚至疼痛等感觉障碍^[48]。目前间充质干细胞外泌体有效减轻心脏、肝脏、肺部疾病的纤维化结论已被证实^[49-51]，然而对于继发性淋巴水肿皮肤纤维化的研究尚无确切结论。只有1篇研究提及人脐带间充质干细胞来源的外泌体在继发性淋巴水肿小鼠水肿部位皮下注射后，水肿局部真皮层厚度明显变薄，真皮层内结构完整有序，且表皮和真皮层的界限更加完整清晰，而注射磷酸盐缓冲液的对照组真皮层结构紊乱，充满了组织液以及大量增生的纤维组织，皮肤厚度明显变宽^[32]，这提示人间充质干细胞外泌体具有抑制皮肤纤维化的作用。

转化生长因子 β /Smad信号通路是纤维化进程中的经典通路，在继发性淋巴水肿中同样已被证实是纤维化发生的主要机制^[52]，WANG等^[33]发现脂肪间充质干细胞源性外泌体携带的miR-132与Smad-7结合，调控转化生长因子 β /Smad信号通路促进淋巴管内皮细胞增生，然而未提及对于纤维化的影响，但提示探索外泌体对继发性淋巴水肿纤维化的作用具有理论可行性。除此之外，其余大部分为间充质干细胞对于纤维化的缓解作用，例如有研究将小鼠脂肪间充质干细胞皮下注射到水肿部位^[53]，经Masson染色可见蓝染胶原纤维显著减少，Image J软件分析胶原纤维所占面积比下降约20%。综合以上，文章可推

断探究间充质干细胞外泌体对于继发性淋巴水肿纤维化存在重要价值，明确间充质干细胞外泌体对于继发性淋巴水肿纤维化的影响机制可能为临床治疗提供新的思路和方法。

2.4 间充质干细胞源性外泌体在组织工程学中的应用 虽然外泌体应用前景广泛，但存在短半衰期及短保留率的问题，鉴于淋巴系统的结构特点和功能多样性，以及继发性淋巴水肿复杂的病理环境，组织工程学方法结合传统疗法带来了新的希望。有研究在体外构建了过表达CD63血管内皮生长因子C融合蛋白的外泌体，并将其嵌入海藻酸钠水凝胶中，通过小鼠模型评估其对淋巴水肿的影响，结果发现经CD63-血管内皮生长因子C融合蛋白外泌体修饰后，血管内皮生长因子C可以成功地传递到淋巴管内皮细胞，损伤部位处外泌体序列释放，显著改善淋巴水肿^[31]。

还有研究提出通过选择合适的生物材料，体外构建遵循生物力学的三维淋巴管网络，可以重建淋巴系统恢复淋巴引流，同时重建的淋巴网络可以传递信号分子参与调控免疫炎症反应^[54]。研究发现透明质酸广泛存在于细胞外基质中，具有良好化学修饰性和低免疫原性的特点，且能影响淋巴管形态，是移植选择或淋巴管体外模型开发的优质选择^[55]。ROH等^[56]通过对继发性淋巴水肿小鼠局部注射透明质酸，观察到注射区水肿体积明显下降。除了透明质酸外，组织工程中还使用了多种其他生物材料，包括胶原蛋白、纤维蛋白、海藻酸盐和聚乙二醇二丙烯酸酯，都能在体外或体内生成淋巴血管^[57]。HADAMITZKY等^[58]将纳米纤维胶原蛋白支架植入猪淋巴水肿模型淋巴阻塞区域，并在支架中补充血管内皮生长因子C，植入3个月后观察到支架附近的淋巴集落显著增加，淋巴引流功能部分恢复。

由此可见，经过基因修饰或与特定细胞融合培养联合水凝胶的方法可以最大程度地发挥外泌体的优势，未来还有可能通过人为修改包埋外泌体的表面蛋白，靶向调控、精准高效释放外泌体，解决继发性淋巴水肿相关难题，也为未来组织工程学与外泌体联合应用于解决其他临床问题带来了希望。

3 结论与展望 Conclusions and prospects

3.1 既往他人在该领域的贡献和存在的问题 继发性淋巴水肿以持续性肢体肿胀、慢性免疫炎症反应、脂肪沉积及纤维化为特征，目前的治疗以物理疗法为主，晚期可借助手术治疗，但治疗效果各自有限。间充质干细胞源性外泌体以低毒性、低免疫原性、易于管理和控制的特性在继发性淋巴水肿中发挥显著作用。

汇总现阶段研究进展，间充质干细胞源性外泌体在继发性淋巴水肿中主要从两方面发挥作用：一是改善“物理”结构；二是“中和”炎症因子。间充质干细胞源性外泌体通过表面膜蛋白与靶细胞结合，促进淋巴管内皮细胞的增生及分化，从结构上增加新生旁系淋巴管数目，提高分流能力减轻水肿；同时可能通过细胞之间膜融合方式或经酶消化后以配体形式参与免疫调控，改善复杂的炎症环境，抑制胶原沉积，减缓纤维化程度。

虽然已有结论中提出间充质干细胞源性外泌体对继发性淋巴水肿的调控通过某些通路，但所示机制步骤较为分散，尚未形成系统。除此之外，外泌体与继发性淋巴水肿相关的研究几乎未开展临床研究，已开展的动物实验中，间充质干细胞源性外泌体相关研究最为成熟。外泌体剂量常按照5 mg/kg的标准^[32]，但最佳剂量及浓度界定没有确切结论。同时，外泌体的介入时间不一，大部分实验为继发性淋巴水肿造模手术后立即注射或术后1周造模成功后进行，没有比较不同时间点的效果差异性，如依据国际淋巴水肿协会继发性淋巴水肿分期，分继发性淋巴水肿预防期、早期及晚期等多个时间点对比研究。另外，外泌

体自身存在短半衰期和短保留率问题，为优化利用外泌体的使用，除海藻酸钠水凝胶包裹皮下注射的方式，传统敷贴、针刀疗法辅助的方法是否可行，这些疑点还留待日后进一步探讨。

3.2 区别于他人他篇的特点 文章整理了近年来新兴外泌体对继发性淋巴水肿影响的相关文献，结合外泌体在其他领域的相关研究及继发性淋巴水肿的病理生理情况，汇总得出间充质干细胞源性外泌体通过膜蛋白或转运其他 miRNA，激活淋巴管内皮细胞增生分化相关通路，促使新生淋巴管的形成缓解水肿体积的结论。同时，疏通的淋巴液有效减少了间质中炎症递质的堆积及后续可能的免疫炎症反应，降低纤维化、脂肪沉积发生的概率。此领域相关综述尚不多见，期望通过此综述为进一步的基础研究甚至临床研究提供参考。

3.3 文章的局限性 ①因相关研究的不深入及临床实验的受限，纳入文献侧重于细胞和动物实验；②试验结论集中于外泌体对淋巴管内皮细胞的调控影响，且因局限的机制而显结论单一，尤其在炎症反应、纤维化及脂肪沉积方面尚有极大研究价值和空间；③外泌体自身问题如提取代价高、短半衰期及保存问题，可能因此限制其研究结论的产出。

3.4 综述的重要意义及展望 继发性淋巴水肿是恶性肿瘤术后常见的并发症之一，虽然该并发症的发生受多种因素的影响具有不确定性，但一旦出现则严重威胁患者的身心健康，给其家庭、患者自身带来极大的负担。因此探究继发性淋巴水肿的新型治疗方式对此类患者具有重要意义。外泌体作为新兴的治疗方式，因其低毒性、低免疫原性独特优势，近年来活跃在多种疾病领域。在继发性淋巴水肿基础研究领域已经显现出巨大的价值和意义，虽然临床工作尚未完全展开，但未来无论在基础、临床甚至结合组织工程学、单细胞测序手段，运用间充质干细胞源性外泌体的相关研究均十分必要。

3.5 课题专家组对未来的建议 随着社会的发展，肿瘤患者的数量呈上升趋势，而临床淋巴水肿患者常继发于肿瘤治疗之后，水肿的形成意味着长期的治疗，沉重的经济压力甚至焦虑的心态，积极探索新型治疗方法给患者带来了新的希望。文章对间充质干细胞源性外泌体治疗继发性淋巴水肿进行综述，以宏观的角度归纳研究进展，指明现在研究不足之处以及未来研究价值点，为进一步阐明机制、应用于临床提供科学理论依据，建议日后补充研究不足之处，利用更新的手段或模型开展更深层次的机制研究。

致谢：感谢新乡医学院图书馆及郑州市中心医院先进医学中心提供的电子数据平台，感谢所有对文章提出宝贵意见和修改建议的老师和同学。

作者贡献：第一作者负责综述构思设计、分析总结及撰写论文。通讯作者负责写作指导及校对。全体作者参与文献收集。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)；出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重；经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] BRIX B, SERO O, ONORATO A, et al. Biology of lymphedema. *Biology* (Basel). 2021;10(4):261.

[2] VIEHOFF PB, HIDDING JT, HEERKENS YF, et al. Coding of meaningful concepts in lymphedema-specific questionnaires with the ICF. *Disabil Rehabil*. 2013;35(25):2105-2112.

[3] SCHAUVERIEN MV, CORONEOS CJ. Surgical treatment of lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):738-758.

[4] CHOLLET C, MALLOIZEL-DELAUNAY J, CABARROU B, et al. Liposuction-assisted brachioplasty in breast cancer-related lymphedema: Impact on volume reduction and quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(7):1633-1701.

[5] BRANDÃO ML, SOARES HPDS, ANDRADE MDA, et al. Efficacy of complex decongestive therapy for lymphedema of the lower limbs: a systematic review. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20190074.

[6] JØRGENSEN MG, TOYSERKANI NM, JENSEN CH, et al. Adipose-derived regenerative cells and lipotransfer in alleviating breast cancer-related lymphedema: an open-label phase I trial with 4 years of follow-up. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(6):844-854.

[7] SHUKLA L, YUAN Y, SHAYAN R, et al. Fat therapeutics: the clinical capacity of adipose-derived stem cells and exosomes for human disease and tissue regeneration. *Front Pharmacol*. 2020;11:158.

[8] LI ZI, YANG E, LI YZ, et al. Application and prospect of adipose stem cell transplantation in treating lymphedema. *World J Stem Cells*. 2020;12(7):676-687.

[9] DURAND. Characterization of the Hematopoietic Stem Cell Niche: Cellular and Molecular Analysis, in *Stem Cells Handbook*, Editor. Springer NY. 2013:211-221.

[10] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*. 1987;262(19):9412-9420.

[11] CAPLAN. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9(5):641-650.

[12] PEGTEL DM, GOULD SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:487-514.

[13] ZHOU CF, MA J, HUANG L, et al. Cervical squamous cell carcinoma-secreted exosomal miR-221-3p promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by targeting VASH1. *Oncogene*. 2019;38(8):1256-1268.

[14] BARANYAI T, HERCZEG K, ONÓDI Z, et al. Isolation of exosomes from blood plasma: qualitative and quantitative comparison of ultracentrifugation and size exclusion chromatography methods. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145686.

[15] ROYO F, ZUÑIGA-GARCIA P, SANCHEZ-MOSQUERA P, et al. Different EV enrichment methods suitable for clinical settings yield different subpopulations of urinary extracellular vesicles from human samples. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:29497.

[16] ZONNEVELD MI, BRISSON AR, VAN HERWIJNEN MJ, et al. Recovery of extracellular vesicles from human breast milk is influenced by sample collection and vesicle isolation procedures. *J Extracell Vesicles*. 2014. doi: 10.3402/jev.v3.24215.

[17] HADE MD, SUIRE CN, SUO Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine. *Cells*. 2021;10(8):1959.

[18] LIN J, LI J, HUANG B, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:657086.

[19] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):eaau6977.

[20] ZHAO G, LIU F, LIU Z, et al. MSC-derived exosomes attenuate cell death through suppressing AIF nucleus translocation and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):174.

[21] HA DH, KIM HK, LEE J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157.

- [22] WEI F, LI Z, CRAWFORD R, et al. Immunoregulatory role of exosomes derived from differentiating mesenchymal stromal cells on inflammation and osteogenesis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(11):1978-1991.
- [23] BALBI C, VASSALLI G. Exosomes: beyond stem cells for cardiac protection and repair. *Stem Cells.* 2020;38(11):1387-1399.
- [24] LOU G, CHEN Z, ZHENG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Exp Mol Med.* 2017;49(6):e346.
- [25] GAO F, ZUO B, WANG Y, et al. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sci.* 2020;255:117719.
- [26] GHANTA S, CUZZONE DA, TORRISI JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(9):H1065-H1077.
- [27] LY CL, KATARU RP, MEHRARA BJ. Inflammatory Manifestations of Lymphedema. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):171.
- [28] 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 等. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学: 无细胞疗法临床应用的未来 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(19): 3055-3062.
- [29] SCHAVERIEN MV, ALDRICH MB. New and Emerging Treatments for Lymphedema. *Semin Plast Surg.* 2018;32(1):48-52.
- [30] BECKER J, SCHWOCH S, ZELENT C, et al. Transcriptome analysis of hypoxic lymphatic endothelial cells indicates their potential to contribute to extracellular matrix rearrangement. *Cells.* 2021;10(5):1008.
- [31] LI B, YANG J, WANG R, et al. Delivery of vascular endothelial growth factor (VEGFC) via engineered exosomes improves lymphedema. *Ann Transl Med.* 2020;8(22):1498.
- [32] ZHAO M. Mesenchymal stem cell derived exosomes enhance lymphangiogenesis via exosomal transfer of Ang-2/Tie2. *BioRxiv.* 2018; 466987.
- [33] WANG X, WANG H, CAO J, et al. Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Promotes VEGF-C-Dependent Lymphangiogenesis by Regulating miRNA-132/TGF-beta Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(1):160-171.
- [34] MARCOZZI C, FRATTINI A, BORGESE M, et al. Paracrine effect of human adipose-derived stem cells on lymphatic endothelial cells. *Regen Med.* 2020;15(9):2085-2098.
- [35] SAIJO H, SUZUKI K, YOSHIMOTO H, et al. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(6):1189e-1200e.
- [36] LIANG X, ZHANG L, WANG S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci.* 2016;129(11):2182-2189.
- [37] CARRASCO-RAMÍREZ P, GREENING DW, ANDRÉS G, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation. *Oncotarget.* 2016;7(13):16070-16089.
- [38] ZHANG B, WU X, ZHANG X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/beta-catenin pathway. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(5):513-222.
- [39] KATARU RP, BAIK JE, PARK HJ, et al. Regulation of Immune Function by the Lymphatic System in Lymphedema. *Front Immunol.* 2019;10:470.
- [40] PINKY, GUPTA S, KRISHNAKUMAR V, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes: a nano platform for therapeutics and drug delivery in combating COVID-19. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):33-43.
- [41] REN J, LIU Y, YAO Y, et al. Intranasal delivery of MSC-derived exosomes attenuates allergic asthma via expanding IL-10 producing lung interstitial macrophages in mice. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107288.
- [42] RIAZIFAR M, MOHAMMADI MR, PONE EJ, et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders. *ACS Nano.* 2019;13(6):6670-6688.
- [43] BLAZQUEZ R, SANCHEZ-MARGALLO FM, DE LA ROSA O, et al. Immunomodulatory potential of human adipose mesenchymal stem cells derived exosomes on in vitro stimulated T cells. *Front Immunol.* 2014;5:556.
- [44] CHEN W, HUANG Y, HAN J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome. *Immunol Res.* 2016;64(4):831-840.
- [45] ZHANG B, YIN Y, LAI RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev.* 2014;23(11):1233-1244.
- [46] DORRONSORO A, FERRIN I, SALCEDO JM, et al. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF-alpha-mediated activation of NF-kappaB. *Eur J Immunol.* 2014;44(2):480-488.
- [47] AZHAR SH, LIM HY, TAN BK, et al. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Front Physiol.* 2020;11:137.
- [48] KATARU RP, WISER I, BAIK JE, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? *Transl Res.* 2019;209:68-76.
- [49] LI Q, JIN Y, YE X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-133a restrains myocardial fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in viral myocarditis rats through suppressing MAML1. *Nanoscale Res Lett.* 2021;16(1):111.
- [50] 李洪超, 王哲, 李莉, 等. 人脂肪干细胞来源外泌体对四氯化碳诱导肝纤维化模型大鼠的治疗作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(13):1996.
- [51] DINH PC, PAUDEL D, BROCHU H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1064.
- [52] YOON SH, KIM KY, WANG Z, et al. EW-7197, a transforming growth factor-beta type I receptor kinase inhibitor, ameliorates acquired lymphedema in a mouse tail model. *Lymphat Res Biol.* 2020;18(5):433-438.
- [53] 周晨笑, 苏万春, 李娜, 等. 脂肪干细胞局部注射改善淋巴水肿的实验研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(6):869-875.
- [54] CHEN H, WANG L, ZENG X, et al. Exosomes, a New Star for Targeted Delivery. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:751079.
- [55] CAMPBELL KT, HADLEY DJ, KUKIS DL, et al. Alginate hydrogels allow for bioactive and sustained release of VEGF-C and VEGF-D for lymphangiogenic therapeutic applications. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181484.
- [56] ROH K, CHO S, PARK JH, et al. Therapeutic effects of hyaluronidase on acquired lymphedema using a newly developed mouse limb model. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(6):584-592.
- [57] ALDERFER L, HALL E, HANJAYA-PUTRA D. Harnessing biomaterials for lymphatic system modulation. *Acta Biomater.* 2021;133:34-45.
- [58] HADAMITZKY C, ZAITSEVA TS, BAZALOVA-CARTER M, et al. Aligned nanofibrillar collagen scaffolds-Guiding lymphangiogenesis for treatment of acquired lymphedema. *Biomaterials.* 2016;102:259-267.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)