

· 综述 ·

脐带间充质干细胞促进皮肤再生研究进展

章 哲¹ 刘明月¹ 白 朝²

1 天津中医药大学, 天津, 301617; 2 天津市中医药研究院附属医院, 天津, 300120

通信作者: 白朝, E-mail: bz0418@qq.com

[摘要] 脐带间充质干细胞(UCMSCs)因其多能分化性、免疫调节能力和丰富的外泌体分泌,在皮肤再生和伤口愈合领域展现出巨大潜力。UCMSCs通过分泌外泌体参与伤口愈合的各个阶段,包括止血、炎症、增殖和重塑。UCMSCs已成功用于急性创伤、烧伤、慢性伤口及皮肤老化的治疗,表现出良好的疗效和安全性。本文就UCMSCs促进皮肤愈合机制以及在临床中的应用进行阐述。

[关键词] 间充质干细胞; 皮肤再生; 创伤愈合

DOI:10.12144/zgmfskin202506466

Update of umbilical cord mesenchymal stem cells in promoting skin regeneration

ZHANG Zhe¹, LIU Mingyue¹, BAI Zhao²

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2 Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Corresponding author: BAI Zhao, E-mail: bz0418@qq.com

[Abstract] Umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSCs) have great potential in the field of skin regeneration and wound healing due to their multipotent differentiation capacity, immune regulatory ability, and abundant secretion of exosomes. UCMSCs participate in all stages of wound healing, including hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling, through the secretion of exosomes. UCMSCs have been successfully applied in the treatment of acute trauma, burns, chronic wounds, and skin aging, showing good efficacy and safety. This paper elaborates on the mechanisms of UCMSCs promoting skin healing and their applications in clinical practice.

[Key words] mesenchymal stem cells; skin regeneration; wound healing

DOI:10.12144/zgmfskin202506466

脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)是从脐带外膜、沃顿胶质和脐带血管周围区域分离出的间充质干细胞,可以分化为脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞、神经元、星形胶质细胞、神经胶质细胞、肝细胞和胰岛素分泌细胞等多种细胞类型^[1]。相对于骨髓干细胞 UCMSCs 具有提取方便、采集无创等优点,因其可加速伤口愈合,临床上可用于治疗各类皮肤创伤相关疾病^[2]。UCMSCs 会分泌蛋白质、核酸(如 mRNA 和 miRNA)等物质,这些物质称为外泌体,UCMSCs 主要通过外泌体来促进皮肤伤口愈合,有学者使用蛋白质组学方法发现外泌体中存在 α -2-巨球蛋白,并在细胞活性实验中加入 100 ng/mL 的 α -2-巨球蛋白,结果显示 α -2-巨球蛋白显著提高了成纤维细胞和角质形成细胞的活性, α -2-巨球蛋白能通过增强细胞迁移、活力和增殖来促进伤口愈合^[3]。伤口愈合是一个复杂、动态的过程,涉及一系列细胞的参与,皮肤创伤的愈合过程包括止血、炎症、增殖和重塑四个阶段,每个阶段都有关键的细胞成分来参与其中,例如血小板、中性粒细胞和巨噬细胞在

止血和炎症反应中发挥着清除坏死组织和病原体的作用,角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞等在增殖重塑阶段发挥着重要作用^[4]。皮肤创伤分为急性伤口和慢性伤口,急性伤口包括医源性伤口(外科手术)或意外伤口(例如烧伤、撕裂伤和擦伤)引起的伤口;慢性伤口包括各种病因(例如静脉或动脉疾病、压力和血管炎或自身免疫性疾病)导致的皮肤溃疡^[5]。伤口的愈合过程受多种因素的影响,细胞因子如趋化因子、血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等调节着炎症反应、细胞增殖和分化。在糖尿病和老龄化患者的伤口愈合过程中,细胞因子发生紊乱则导致伤口的延迟愈合^[6]。近年来人们对皮肤伤口愈合质量的需求逐年增长,鉴于 UCMSCs 能够促进急性慢性伤口愈合,本文旨在对 UCMSCs 促进伤口愈合中机制,相关的临床应用进行阐述,以为以后学者研究 UCMSCs 在皮肤创伤中的应用做出参考。

1 UCMSCs 的生物学特性

UCMSCs 具有自我更新性和多能分化性,它可以

在特定条件下持续增殖和分化成人体组织和器官的一种或多种细胞^[7]。UCMSCs 可以抑制 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的增殖;诱导巨噬细胞从促炎表型分化为抗炎表型;分泌 IL-10 和 IL-4 来减少炎症^[8];分泌角质形成细胞生长因子(KGF)、肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子等可溶性分子(EGF)来促进组织再生^[9];抑制 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-8 等炎症因子的分泌,减少炎症和氧化应激,从而抑制细胞凋亡^[10]。

UCMSCs 主要靠其分泌的蛋白质(如生长因子、细胞因子、趋化因子)、细胞外囊泡(如代谢物、离子、肽、微泡和外泌体)来促进皮肤伤口的愈合。其中外泌体发挥着主要作用,外泌体是一种特殊类型的微小脂质膜囊泡,直径通常为 30~150 nm,在创伤愈合中参与血管生成、神经生成、组织修复、免疫调节、伤口愈合和抗纤维化等多个生理过程^[11]。外泌体含有多种蛋白质、脂质和核酸,具有低免疫原性和可修复性等优点,其在细胞间通信、组织修复中发挥作用,并且具有靶向给药的功能。

2 UCMSCs 促进伤口愈合的作用机制

2.1 止血阶段 皮肤创伤愈合的第一阶段是止血,受伤处血管收缩,血小板激活形成纤维蛋白凝块,纤维蛋白凝块会阻止血液流动,并为进入的炎症细胞提供支架,中性粒细胞被募集到凝块中,作为对抗细菌的第一道防线,单核细胞在受伤后 48~96 h 内被募集,并在伤口部位转化为活化的巨噬细胞,朗格汉斯细胞、真皮树突状细胞和 T 细胞组成的适应性免疫系统也被激活以对抗自身抗原和外来抗原^[12]。外泌体在创伤愈合的止血阶段发挥重要作用,外泌体可以促进凝血,从而减少创面出血,但其作用机制尚不明确。有学者研究发现^[13],在对有止血缺陷模型的大鼠进行了体外凝血指数实验,发现负载外泌体的明胶海绵能够显著减少出血量和缩短出血时间,与普通明胶海绵相比具有更好的止血效果,结果显示负载外泌体的明胶海绵的凝血指数显著优于普通明胶海绵,负载外泌体的明胶海绵还具有良好的血液相容性,不会引起溶血反应。

2.2 炎症阶段 炎症阶段是创伤愈合过程中非常重要的阶段,涉及到多种细胞因子和信号通路。炎症反应涉及到促炎细胞因子(如 ROS、IL-1 β 、TNF 以及金属蛋白酶)的过度表达,这些细胞因子会过度降解细胞外基质,阻碍细胞迁移和增殖,引起持续的炎症反应,从而导致伤口愈合延缓^[14]。在炎症初期,CXCL8、CXCL1 和 CXCL2 等趋化因子被血小板 α 颗粒释放,吸引中性粒细胞迁移到伤口部位,中性粒细胞释放 CCL2、CCL3 和 CCL5 等趋化因子,吸引巨噬细胞到达伤口,内皮细胞和角质形成细胞也会释放趋化因

子(如 CCL2、CCL3 和 CCL5)以进一步招募巨噬细胞到达伤口部位,巨噬细胞在伤口中释放 VEGF、bFGF、PDGF、TNF- α 和 IFN- γ 等生长因子和细胞因子,刺激血管生成,巨噬细胞还会释放 CCL2 和 CCL5 等趋化因子,进一步招募更多巨噬细胞到达伤口^[15]。过度的炎症反应会导致伤口愈合受损或瘢痕形成,例如,miR-21 和 miR-181 的失调会导致创伤愈合变为慢性炎症状态。UCMSCs 具有强大的免疫调节作用,它可以控制免疫细胞的活化并抑制炎症细胞因子的表达,例如外泌体中存在的三种特定 miRNA (miR-21、miR-146a 和 miR-181)可以直接结合到靶基因的 mRNA 上,抑制其翻译或促进其降解,从而降低靶基因的表达水平来调节创伤的炎症状态^[16]。

在皮肤创伤愈合的炎症阶段,多种信号通路参与其中,如 TLR4 信号通路、IGF-IR 信号通路、TNF 信号通路。中性粒细胞在此过程中起着重要作用,促炎性细胞因子升高和抗炎性细胞因子降低,会导致白细胞聚集,有研究发现,UCMSCs 分泌的外泌体中过表达的 miR-181c 能有效地抑制 TLR4 通路并缓解炎症反应^[17]。有学者在研究中发现^[18],外泌体可以作为细胞间递送 miR-145-5p 的载体来促进 miR-145-5p 的表达,通过靶向 CXCL16 调节 AKT/GSK 信号通路,从而抑制大鼠的炎症反应,外泌体还可以抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活来抑制炎症反应。

炎症反应阶段,T 细胞会检测到创伤处是否获得感染,释放炎症因子并传递细胞表皮信号,UCMSCs 能够调节 Th-17 细胞的分化来调节淋巴细胞反应,UCMSCs 可以改变与 Th-17 免疫反应通路相关的细胞因子的分泌模式,有学者在研究中发现^[19],通过将 UCMSCs 和 T 细胞共培养,检测与 Th-17 免疫反应通路相关的细胞因子的表达,发现 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23、IL-25、IL-31、IL-33、INF- γ 、sCD40 和 TNF- α 等细胞因子的分泌模式会根据细胞比例和炎症预处理状态发生显著变化,证明了 UCMSCs 可以调节 T 细胞因子的分泌模式。在炎症阶段,M1 巨噬细胞会吞噬细胞碎片和残留的中性粒细胞,并释放促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,外泌体可以通过抑制巨噬细胞凋亡,从而改善皮肤伤口愈合。有学者在实验中发现^[20],用不同浓度的脐带间充质干细胞衍生的外泌体处理建立皮肤伤口愈合模型的小鼠,改善了小鼠的皮肤伤口愈合,随后在体外细胞实验中,分离了骨髓来源巨噬细胞(BMDMs),并用脂多糖(LPS)刺激 12 h 后诱导凋亡,然后用不同浓度的外泌体处理 BMDMs 6 h,在诱导凋亡后,BMDMs 被固定并进行扫描电子显微镜观察,为了阻断巨噬细胞的吞噬作用,还培养了经甲基棕榈酸(MP)处理 24 h 的 BMDMs,然后加入外泌

体,最后用 ATP 激活细胞焦亡。通过免疫荧光检测外泌体的吞噬减少,证明了外泌体能够降低 NLRP3、活化的 caspase-1 和 GSDMD-N 的表达来抑制脂多糖/ATP 诱导的巨噬细胞凋亡。树突状细胞可以释放 IFN- α 和 IFN- β 以诱导急性炎症,树突状细胞主要参与触发 T 细胞反应的抗原呈递。UCMSCs 可以表达 FLT3L, FLT3L 是一种细胞因子,它可以通过与 FLT3 受体结合来促进 CD1c⁺ 树突细胞的增殖并抑制其凋亡^[21],从而来调控树突细胞的抗炎作用。

2.3 增殖阶段 皮肤创伤的增殖阶段包括血管生成和再上皮化,涉及到血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞和巨噬细胞。外泌体在血管生成中起重要作用,通过多种机制(如增强内皮细胞功能、调节关键信号通路等)促进血管生成和神经功能恢复。有学者研究发现^[22],将 UCMSCs 分泌的外泌体注射到缺血预处理模型的大鼠体内,结果显示外泌体能促进血管重塑和神经功能恢复,通过 miRNA 测序和功能富集分析,发现了外泌体中上调的 miRNA 及其靶基因与血管平滑肌细胞相关,证实了外泌体在血管重塑中的重要性,并且还发现外泌体可以调节 PI3K-Akt、MAPK、mTOR、TGF- β 等信号通路来调控细胞增殖、凋亡和葡萄糖代谢,从而改善缺血性损伤后的神经功能恢复。外泌体中含有血管生成素-2(Ang-2),有研究发现^[23],通过敲低外泌体中的 Ang-2 从而消除了外泌体促血管生成的效果,证实 Ang-2 可以增强血管上皮细胞的迁移和管腔形成,在促进血管生成中发挥了重要作用。

成纤维细胞具有分泌胶原蛋白、分化为肌成纤维细胞的能力,成纤维细胞对伤口愈合非常重要,然而 I 型胶原蛋白过多会导致伤口收缩,从而导致瘢痕形成。外泌体可以增加成人皮肤成纤维细胞的增殖和迁移,并诱导它们向表型转变,可以使伤口愈合更快,减少瘢痕的形成。研究中发现外泌体可以通过降低肌成纤维细胞的标记蛋白(α -SMA)的表达来实现抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,从而减少瘢痕生成,外泌体还可以调节与瘢痕形成相关的基因表达,如降低 TGF- β 1 和 TGF- β 2 的表达,增加 TGF- β 3 的表达从而使伤口愈合不易形成瘢痕^[24]。

UCMSCs 在增殖阶段有亲表皮化作用,外泌体中含有多种生长因子和细胞因子,如肝细胞生长因子、前列腺素 E2、IL-10 和基质金属蛋白酶-9 等,这些因子可以抑制肌成纤维细胞的分化,促进表皮角质形成细胞的增殖,改善创面愈合。有研究者发现^[24],通过制备出含外泌体的温敏性水凝胶复合物,可以显著改善严重烧伤大鼠的皮肤创面愈合,在第 28 天的实验中,水凝胶组表皮厚度显著大于其他对照组,结果表明外泌体可以促进表皮再生,并且加快了创面愈合速

度、减少炎症反应。

2.4 重塑阶段 在伤口的重塑阶段,成纤维细胞转化为肌纤维细胞,可以收缩伤口,使皮肤有更大的张力,但肌纤维细胞过度积累会导致局部皮肤挛缩和纤维化,从而形成瘢痕。瘢痕的发病机制涉及多种细胞、细胞因子和信号通路的复杂相互作用。其中关键机制包括巨噬细胞向促炎 M1 型和抗炎 M2 型的极化、T 细胞亚群失调、肥大细胞的激活以及成纤维细胞和肌纤维细胞的异常行为,TGF- β /Smad、NF- κ B、STAT3 和 MAPK 等信号通路驱动的胶原沉积的过度积累^[25]。研究人员发现^[26],UCMSCs 的外泌体可以通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路来抑制真皮成纤维细胞向肌纤维细胞的转化,降低成纤维细胞中 I 型胶原、III 型胶原和 α -SMA 的水平,外泌体还可以降低 Smad2/3 的磷酸化水平并抑制其进入成纤维细胞,这些发现表明外泌体具有预防伤口瘢痕形成的作用。有研究人员发现^[27],利用外泌体中载有的 miR-138-5p 可通过靶向 SIRT1 基因来抑制成纤维细胞的增殖、迁移和蛋白表达,表明外泌体可作为 miR-138-5p 的递送载体,可以抑制成纤维细胞的生长和活性,从而减少病理性疤痕的生成。

3 UCMSCs 在皮肤损伤修复中的应用现状

3.1 在急性创伤中的应用 UCMSCs 适用于各种类型的皮肤创伤愈合,急性伤口愈合过程主要受感染、坏死和过量炎症因子的干扰,而 UCMSCs 分泌的外泌体参与了创伤愈合的各个阶段。有研究人员^[28]用细胞培养和动物实验等多种方法全面评估 UCMSCs 在促进伤口愈合方面的应用潜力,结果显示 UCMSCs 可以增强伤口愈合的旁分泌诱导作用,促进参与伤口愈合的关键营养因子(如血管内皮生长因子 A、基质金属蛋白酶、肝细胞生长因子等)的分泌,还增强了角质形成细胞和成纤维细胞的迁移,加快了毛细血管的成熟,从而加快了动物模型的伤口愈合。

UCMSCs 常用于急性烧伤的治疗,在大面积烧伤创面中,UCMSCs 可以加速烧伤创面的愈合,还具有抗炎、免疫调节、再上皮化和促血管生成等治疗特性,研究发现^[29],在小鼠烧伤模型中,将人羊膜微粒(mAM)作为三维培养基质培养 UCMSCs,随后将形成的复合物 mAM-MS 局部应用于烧伤创面,可以显著加快创面愈合,促进新生血管生成和再上皮化。

UCMSCs 不仅能促进创伤愈合,还具有抗皮肤老化的作用,UCMSCs 可以调节关键基因(MYC、IL-8、FGF-1、EREG)和蛋白质(c-FOS、c-JUN、TGF β 、p53、FGF-1、cyclin A2)的表达,从而发挥抗光老化作用,UCMSCs 可减少细胞凋亡,抑制细胞周期 G1 期阻滞,降低活性氧产生,并促进细胞运动^[30]。这表明 UCMSCs 可能作为一种抗皮肤老化的潜在治疗方法。

UCMSCs 具有促进神经组织修复的作用,外泌体可以刺激免疫反应,作为抗原递呈小泡发挥作用,在神经系统的修复中,外泌体可以促进髓鞘形成、神经突生长和神经元存活,参与组织修复和再生^[31]。

3.2 在慢性创伤中的应用 慢性伤口是指超过三个月以上,无法通过有序的愈合过程恢复到解剖和功能完整性,常见的慢性伤口包括动脉溃疡、静脉溃疡、糖尿病溃疡和压疮^[32]。慢性伤口通常是多种因素共同作用导致正常的伤口愈合过程受到严重干扰,从而难以愈合。如愈合过程中的炎症反应过度,会导致组织损害和修复延迟;中性粒细胞和肥大细胞的活化过度,会释放大量炎症因子从而延长了炎症阶段;血管生成受损导致伤口缺氧和氧化应激,影响细胞增殖和细胞外基质重塑;成纤维细胞和巨噬细胞功能受损,无法有效地合成和重塑细胞外基质,影响伤口愈合的后续阶段^[33]。在慢性糖尿病人的溃疡伤口治疗中,外泌体可以上调 circHIPK3,其作为竞争性内源性 RNA (ceRNA) 会抑制 miR-20b-5p 对其下游靶标 Nrf2 和 VEGFA 的结合,从而促进血管生成。研究人员发现^[34],分别用磷酸盐缓冲液、甘露醇、高糖或高糖加 UCMSCs 衍生外泌体、载体或 circHIPK3 处理 HUVECs,并检测细胞凋亡、增殖、迁移和血管生成的情况,随后检测高糖处理 HUVECs 中 miR-20b-5p 和 circHIPK3 的表达水平、检测 circHIPK3 在 UCMSCs 中的亚细胞定位,发现了 RNA circHIPK3 在促进糖尿病足溃疡的血管生成和伤口愈合中的作用。这一 circHIPK3/miR-20b-5p/Nrf2/VEGFA 轴可能是治疗糖尿病足溃疡的一个新的潜在靶点。有研究发现^[35],UCMSCs 通过富含 miR-24 的外泌体介导的 miR-24 靶向调节促凋亡蛋白 Bim,从而促进细胞存活,在小鼠缺血性下肢模型中评估 UCMSCs 的治疗潜力,结果显示 UCMSCs 能够促进血流灌注恢复和运动功能改善,且不会引起免疫排斥。这些研究为未来慢性伤口的组织修复和再生提供了一种研究方向。

4 展望

现有研究发现 UCMSCs 对 Th-17 通路的作用受到细胞比例和炎症环境的影响,其交互作用是一个复杂的过程,需进一步深入研究。UCMSCs 通过外泌体调控多种炎症通路,涉及 NF- κ B、MAPK 等多种信号通路,但在成分标准化、治疗靶点和分离技术上仍存在挑战^[36]。未来的研究可侧重于机制解析和临床转化,研究其在炎症环境中的疗效,以便提高 UCMSCs 在皮肤再生中治疗方法的有效性,为个性化治疗提供新的思路。

UCMSCs 可用于伤口愈合治疗并可以减轻瘢痕生成,未来可能是一种促进皮肤修复和实现无疤痕愈合的可行策略。UCMSCs 在促进组织修复的同时也

可能含有一些致病蛋白,如 β 淀粉样蛋白、超氧化物歧化酶和 α -突触核蛋白,未来应该探究其是否会促进疾病进展。尽管在慢性伤口愈合和皮肤再生方面进行了多项外泌体研究,但外泌体在这些过程中的确切分子机制和作用需要进一步研究。

未来应关注 UCMSCs 的精准治疗与个性化疗法,以及长期疗效评估,特别是对皮肤组织再生的持续性影响。虽然 UCMSCs 的治疗潜力已经得到广泛认可,但在临床转化方面仍需更多高质量的试验,以确保其安全和有效。

参 考 文 献

- [1] Ding DC, Chang YH, Shyu WC, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy [J]. Cell Transplant, 2015, 24(3): 339-347.
- [2] Li Y, Liu D, Tan F, et al. Umbilical cord derived mesenchymal stem cell-GelMA microspheres for accelerated wound healing [J]. Biomed Mater, 2022, 18(1): 947.
- [3] Bakhtyar N, Jeschke MG, Herer E, et al. Exosomes from acellular Wharton's jelly of the human umbilical cord promotes skin wound healing [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 193.
- [4] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes [J]. Open Biol, 2020, 10(9): 200223.
- [5] Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2021, 10(5): 281-292.
- [6] Singer AJ. Healing Mechanisms in Cutaneous Wounds: Tipping the Balance [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2022, 28(5): 1151-1167.
- [7] Li J, Xu S, Zhao Y, et al. [Corrigendum] Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord [J]. Mol Med Rep, 2023, 27(2): 32.
- [8] Dabrowski FA, Burdzinska A, Kulesza A, et al. Comparison of the paracrine activity of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord, amniotic membrane and adipose tissue [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(11): 1758-1768.
- [9] Bi Z, Zhou Q, Geng Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate experimental cirrhosis through activation of keratinocyte growth factor by suppressing microRNA-199 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(23): 4905-4912.
- [10] Yao J, Zheng J, Cai J, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 1695-1710.

- [11] Li X, Zhang D, Yu Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell secretome promotes skin regeneration and rejuvenation: From mechanism to therapeutics[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(4):e13586.
- [12] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound Healing: A Cellular Perspective[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 665–706.
- [13] Hu X, Wang C, Xiao Y, et al. Enhanced wound healing and hemostasis with exosome-loaded gelatin sponges from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(9): 947–959.
- [14] Eming SA, Murray PJ, Pearce EJ. Metabolic orchestration of the wound healing response [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(9): 1726–1743.
- [15] Ding J, Tredget EE. The Role of Chemokines in Fibrotic Wound Healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4(11): 673–686.
- [16] Ti D, Hao H, Fu X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(12): 1305–1312.
- [17] Li X, Liu L, Yang J, et al. Exosome Derived From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates MiR-181c Attenuating Burn-induced Excessive Inflammation [J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 72–82.
- [18] Jiang Z, Zhang J. Mesenchymal stem cell-derived exosomes containing miR-145-5p reduce inflammation in spinal cord injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(10): 993–1009.
- [19] Najar M, Rahmani S, Faour WH, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal/Stem Cells and Their Interplay with Th-17 Cell Response Pathway [J]. *Cells*, 2024, 13(2): 169.
- [20] Wang Y, Jing L, Lei X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived apoptotic extracellular vesicles ameliorate cutaneous wound healing in type 2 diabetic mice via macrophage pyroptosis inhibition[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 257.
- [21] Yuan X, Qin X, Wang D, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c(+) dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2498.
- [22] Ye Y, Chang Z, Wang P, et al. Infarct-preconditioning exosomes of umbilical cord mesenchymal stem cells promoted vascular remodeling and neurological recovery after stroke in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 378.
- [23] Liu J, Yan Z, Yang F, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Enhancing Angiogenesis through Delivering Angiopoietin-2[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 305–317.
- [24] Li M, Luan F, Zhao Y, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates wound healing with fewer scars [J]. *Int Wound J*, 2017, 14(1): 64–73.
- [25] Zhang G, Liu Z, Li Z, et al. Future Directions About Keloid Scars Based on Pathogenesis and Therapies [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2024, 17: 2391–2408.
- [26] Hu J, Chen Y, Huang Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts-myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- β 1/Smad 2/3 signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104468.
- [27] Zhang H, Zang C, Zhao W, et al. Exosome Derived from Mesenchymal Stem Cells Alleviates Hypertrophic Scar by Inhibiting the Fibroblasts via TNFSF-13/HSPG2 Signaling Pathway[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 7047–7063.
- [28] Santos JM, Camoes SP, Filipe E, et al. Three-dimensional spheroid cell culture of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells leads to enhanced paracrine induction of wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 90.
- [29] Zhou Z, Xun J, Wu C, et al. Acceleration of burn wound healing by micronized amniotic membrane seeded with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100686.
- [30] Zou X, Zou D, Li L, et al. Multi-omics analysis of an in vitro photoaging model and protective effect of umbilical cord mesenchymal stem cell-conditioned medium[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 435.
- [31] Doyle LM, Wang MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 727.
- [32] Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(3): 159–166.
- [33] Holl J, Kowalewski C, Zimek Z, et al. Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 655.
- [34] Liang Z, Lin S, Pan N, et al. UCMSCs-derived exosomal circHIPK3 promotes ulcer wound angiogenesis of diabetes mellitus via miR-20b-5p/Nrf2/VEGFA axis [J]. *Diabet Med*, 2023, 40(2): e14968.
- [35] Zhang Y, Wang Y, Shao L, et al. Knockout of beta-2 microglobulin reduces stem cell-induced immune rejection and enhances ischaemic hindlimb repair via exosome/miR-24/Bim pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 695–710.
- [36] Luan Z, Liu J, Li M, et al. Exosomes derived from umbilical cord-mesenchymal stem cells inhibit the NF- κ B/MAPK signaling pathway and reduce the inflammatory response to promote recovery from spinal cord injury [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 184.

(收稿日期: 2024-11-14)