

• 干细胞与组织工程 •

MSCs 来源外泌体在创面修复中的研究进展



王江文, 易阳艳, 朱元正

南昌大学第二附属医院整形美容科(南昌 330006)

【摘要】 目的 总结近年来 MSCs 来源外泌体(exosomes, EXOs)在创面修复中的研究进展。方法 广泛查阅国内外有关 MSCs-EXOs 在创面修复中作用的文献, 总结分析 MSCs-EXOs 在创面修复过程中的作用机制及其临床应用前景。**结果** MSCs-EXOs 在创面愈合过程中可抑制早期的炎症反应, 促进血管新生和上皮细胞的增殖与迁移, 后期调控胶原合成并抑制瘢痕增生。与 MSCs 相比, MSCs-EXOs 具有高稳定性、易于储存、不易致瘤、无需增殖、便于定量使用等优点, 有着广阔的临床应用前景。**结论** MSCs-EXOs 能够促进创面修复, 且有希望发展成为临床上一种促进急性或慢性创面修复的产品。

【关键词】 MSCs; 外泌体; 创面修复; 炎症; 血管新生

Progress of mesenchymal stem cells derived exosomes in wound repair

WANG Jiangwen, YI Yangyan, ZHU Yuanzheng

Department of Plastic Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang Jiangxi, 330006, P.R.China

Corresponding author: YI Yangyan, Email: yyy0218@126.com

【Abstract】 Objective To summarize the research progress of mesenchymal stem cells derived exosomes (MSCs-EXOs) in wound repair in recent years. **Methods** The literature about the role of MSCs-EXOs in wound repair at home and abroad was extensively consulted. The mechanism of MSCs-EXOs in wound repair and its clinical application prospects were summarized and analyzed. **Results** MSCs-EXOs can inhibit early inflammatory reaction, promote angiogenesis, proliferation, and migration of epithelial cells, regulate collagen synthesis, and inhibit scar proliferation in the later stage of wound healing. Compared with MSCs, MSCs-EXOs have many advantages, such as high stability, easy storage, non-tumorigenicity, no proliferation, easy quantitative use, and so on. It has broad clinical application prospects. **Conclusion** MSCs-EXOs can promote wound repair and hopefully develop into a clinical product to promote the repair of acute or chronic wounds.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; exosomes; wound repair; inflammation; angiogenesis

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (81660326); Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20171ACB20037)

皮肤是保护机体免受外界环境侵袭和病原体入侵的屏障。然而, 皮肤经常因创伤或各种疾病而受损, 比如在患有糖尿病的情况下, 创面愈合非常困难^[1]。如何快速有效地加速创面愈合, 对于机体健康是至关重要的。干细胞疗法曾一度成为促进和改善创面愈合的热门研究领域之一, 但有文献报道干细胞修复创面时可能发生急性心肌梗死、急性肾损伤、严重肢体缺血、中风和肿瘤等一系列并发症^[2-4]。所以, 干细胞治疗创面的疗效一直备受争

议。细胞因子疗法也一度成为促进创面愈合的热门研究领域, 但由于细胞因子半衰期短、不稳定、靶细胞的吸收率低等一系列因素, 使得细胞因子修复创面愈合的疗效一直不乐观^[5]。近期研究发现, MSCs 的疗效主要来自于其旁分泌方式分泌的产物——外泌体(exosomes, EXOs)^[6]。MSCs-EXOs 治疗创面由于避免了干细胞治疗的免疫排斥、致瘤、栓塞等缺点, 且具有高稳定性、易于储存、无需增殖、便于定量使用等优势, 与单一细胞因子治疗比较, 具有较高的安全性和更大的组织再生潜能, 从而成为近年研究的热点领域^[6]。本文就 MSCs-EXOs 的生物学特性以及促进创面愈合的研究进展综述如下。

DOI: 10.7507/1002-1892.201901051

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660326); 江西省自然科学基金资助项目(20171ACB20037)

通信作者: 易阳艳, Email: yyy0218@126.com

1 EXOs 的生物学特性

EXOs 是一种由细胞经过“内吞-融合-外排”等一系列调控过程形成的直径 40~100 nm 的膜性脂质小囊泡^[7]。EXOs 首先由 Harding 等^[8]于 1983 年在大鼠的网织红细胞中发现。1985 年, Pan 等^[9]用电镜同样发现了这种由细胞分泌的小囊泡。1987 年, Johnstone 等^[10]将这种小囊泡正式定义为“exosomes”。而 EXOs 是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的一种亚型。EVs 是脂质双层膜封闭的亚细胞结构, 通常为球形, 尺寸范围为几纳米至几微米。它们几乎是由体内的每种细胞类型产生的, 并且已从大多数体液 (从母乳到尿液样品) 及分离的组织和细胞培养上清液中分离出来^[7,11]。EVs 根据其生物合成模式被分为 3 个主要亚型——EXOs、微泡和凋亡小体^[7]。

EXOs 的合成始于细胞膜的内向出芽和初级核内体的产生, 这些初级核内体进一步内向出芽形成次级核内体, 次级核内体继续向内逆向出芽, 形成含有多囊泡的次级核内体, 称为多囊泡体 (multivesicular bodies, MVBs)。MVBs 部分进入溶酶体被降解; 剩余部分与质膜融合, 再次向内凹陷出芽为颗粒状小囊泡, 并释放到细胞外, 这种囊泡结构就称为 EXOs^[12]。微泡起源于质膜的小突起向外出芽和酶促裂变, 其生成需要通过调节肌动蛋白和肌球蛋白相互作用, 而使细胞骨架蛋白收缩^[13]。当细胞进行程序性死亡时, 凋亡细胞经核碎裂形成核碎片, 然后整个细胞通过发芽、起泡等方式形成一个球形的突起, 并在其根部脱落形成一些大小不等, 内含细胞质、细胞器及核碎片的小体称为凋亡小体, 凋亡小体在细胞间通讯过程中也具有功能效应^[14]。

EXOs 囊泡膜具有脂质双分子层结构, 其大小较均一, 直径为 40~100 nm, 膜表面标记物主要有 CD9、CD63、CD81、CD82、HSP70 等。囊泡内富含多种蛋白质和核酸如 mRNA、微小 RNA (micro RNA, miRNA) 等, 其中 Alix 蛋白和 TSG101 蛋白为其囊内标记物^[15]。微泡直径较 EXOs 大, 为 100~1 000 nm。微泡内除了富含蛋白质、mRNA 及 miRNA 外, 还有大量细胞因子、趋化因子、金属蛋白酶和磷脂酰丝氨酸等, 其标记物主要有整合素、基质金属蛋白酶和组织因子等^[16]。凋亡小体大小为 50~5 000 nm, 内含组蛋白质、RNA、DNA 等, 其磷脂酰丝氨酸含量也很高^[14]。

2 创面愈合的生理过程

创面愈合是一个动态又复杂的生理过程, 已被细分为 4 个阶段: 止血期、炎症期、增殖期和重塑期^[17]。

在止血期, 创面形成的血凝块保护伤口部位免受环境污染, 并提供基质和可溶性因子如 TGF- β 、PDGF、FGF 和 EGF 促进黏附, 并成为创面愈合过程中各种细胞谱系分化的诱导剂^[18-20]。

随后的炎症期以骨髓来源免疫细胞浸润为特征, 通过清除创面部位的病原体、凋亡细胞、细胞碎片和受损基质, 为愈合做准备^[17]。微生物病原体被中性粒细胞除去, 巨噬细胞接下来就开始吞噬凋亡的细胞和细胞碎片^[21]。当然, 淋巴细胞也参与伤口愈合, 文献表明 CD4⁺T 细胞与促愈合作用有关, 而 CD8⁺T 细胞则对创面修复有负面影响^[22]。其中更发现一种在皮肤驻留的 γ - δ T 细胞亚群, 其可通过调节组织结构和炎症以及防止感染, 从而在创面愈合中发挥重要作用。这些炎症变化最终促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转变^[23]。

当到达增殖期时, M2 型巨噬细胞通过调节角质形成细胞、成纤维细胞和内皮细胞的增殖和迁移, 来促进组织再生以及大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的产生^[18]。

到最后的重塑期, 新生 ECM 的胶原蛋白分解和结构调整导致伤口厚度减小, 大部分新生成的毛细血管退化, 使组织的血管正常化, 并通过下面结缔组织的收缩将创面的边缘拉到一起, 最后创面得以愈合^[17,20,24]。

3 MSCs-EXOs 调节创面愈合

3.1 调控创面的炎症反应

炎症是机体响应有害刺激的一种自卫机制, 当机体遭受损害或病原体侵入后, 良好调节的炎症反应是创面愈合的基本保障^[25]。

在皮肤损伤后 24~36 h, 嗜中性粒细胞作为主要细胞类型最初招募到损伤部位, 吞噬外来颗粒、病原体、受损组织和细胞^[18]。皮肤损伤后 48~72 h 内, 巨噬细胞被募集到伤口部位, 并继续吞噬过程^[26]。巨噬细胞呈现促炎 M1 表型和抗炎 M2 表型, M2 型巨噬细胞在组织重塑和血管生成等方面起着核心作用, 而 M1 型巨噬细胞则产生促炎细胞因子, 吞噬病原体和受损细胞^[27]。近年研究表明, EXOs 可通过骨髓来源的巨噬细胞被有效摄取, 导

致它们从 M1 表型向 M2 表型转变^[28]。另一项研究显示,脂多糖预处理的 MSCs-EXOs 携带的 miRNA-let-7b, 可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路和激活 STAT3/AKT 信号传导通路来调节巨噬细胞极化,从而促进创面愈合^[29]。

此外,有研究表明,活化的 T 调节性细胞可以通过减少 IFN- γ 产生和 M1 型巨噬细胞聚集促进创面愈合^[30]。并且, MSCs-EXOs 不仅可调节 B 淋巴细胞的活化、分化和增殖,还可抑制 T 淋巴细胞的增殖, MSCs-EXOs 可以转换活化的 T 淋巴细胞到 T 调节性细胞的表型,从而发挥免疫抑制作用^[31-32]。

在炎症因子的调控上, MSCs-EXOs 也发挥着重要作用。多种 MSCs-EXOs 可以抑制多种促炎因子的分泌,包括 TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶、环加氧酶、IL-1 和单核细胞趋化蛋白等,并促进抗炎因子如 IL-10 的分泌^[33-35]。有研究表明, MSCs-EXOs 能激活有丝分裂原活化蛋白激酶信号传导通路,从而抑制促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌^[36-38]。另外, Eirin 等^[39]在代谢综合征和肾动脉狭窄的猪模型中,发现 MSCs-EXOs 通过促进抗炎细胞因子 IL-10 的分泌来减轻炎症。

通过分析 miRNA 表达谱, Ti 等^[40]证实 MSCs-EXOs 携带的 3 个具有调控有关免疫应答和炎症功能的特定 miRNAs (miRNA-21、miRNA-146a 和 miRNA-181C), 在靶细胞中具有最高表达。此外,研究表明, MSCs-EXOs 携带的 miRNA-181C 可通过下调 TLR4 信号传导通路,从而降低过度的炎症反应^[34]。

3.2 促进创面的血管生成

新血管的形成是在多种生理和病理过程,包括创面愈合和组织修复的关键步骤^[41]。Zhang 等^[42]发现,人脐带 MSCs (human umbilical cord MSCs, hucMSCs-EXOs) 介导 Wnt4/ β 连环蛋白激活,促进内皮细胞增殖和迁移,从而促进血管生成,这可能是一个重要的皮肤伤口愈合机制。Sahoo 等^[43]发现人 CD34⁺ 干细胞衍生的 EXOs 与促进血管生成的 miRNAs (miRNA-126 和 miRNA130A), 两者均可显著诱导血管在局部缺血的组织中富集。

此外,人脂肪来源于干细胞 (human adipose derived stem cells, hADSCs) 来源的 EXOs 含有丰富的 miRNA-125A 和 miRNA-31, 其可被转移到血管内皮细胞,从而显著促进血管生成。张静等^[44]研究已证明 hADSCs-EXOs 可促进血管内皮细胞的增殖、迁移,从而促进血管新生。既往研究证明 hADSCs-EXOs 可以通过抑制 DLL4 将 miR-125a 转

移到内皮细胞,从而促进血管生成^[45]。Kang 等^[46]还证实, hADSCs-EXOs 可以通过抑制 HIF1 将 miRNA-31 转移到内皮细胞,促进血管生成。Shabbir 等^[47]发现, MSCs-EXOs 激活了与伤口愈合相关联的信号通路 (AKT、ERK 和 STAT3) 和诱导的许多生长因子 (如肝细胞生长因子、IGF-1、NGF 和 stromal-表达衍生生长因子 1) 来促进新生血管的形成。

3.3 促进皮肤细胞增殖和再上皮化

在增殖期,成纤维细胞增殖通常开始于皮肤损伤后第 3 天,此后成纤维细胞出现并开始增殖产生 ECM; 此外,上皮细胞开始增殖并朝创面中心迁移,从而加速创面愈合。因此,细胞增殖和皮肤上皮再形成是皮肤再生的关键^[41]。

有研究发现,在糖尿病大鼠模型中,富血小板血浆衍生的 EXOs 通过激活 YAP 蛋白,有效促进成纤维细胞的增殖和迁移,以及创面皮肤再上皮化^[48]。尹刚等^[49]也发现 ADSCs-EXOs 能够促进周围神经损伤后再生。另外, Geiger 等^[50]发现,人成纤维细胞衍生的 EXOs 富含具有生物活性的热休克蛋白-90 α , 以及具有促血管生成能力的 miR-126、miR-130a、miR-132, 具有抗炎作用的 miR-124a、miR-125b, 以及具有调节胶原沉积的 miR-21, 从而表现出加速创面血管生成、加速创面成纤维细胞及上皮细胞的增殖和迁移,来促进创面愈合。Hu 等^[51]发现, hADSCs-EXOs 可以通过促进成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成,以及上调 N 钙黏蛋白的基因表达,促进细胞周期蛋白 1、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、I 型胶原和体外 III 型胶原的合成,来促进创面愈合。体内实验^[46]也证明, hADSCs-EXOs 通过优化成纤维细胞特性,从而显著促进皮肤伤口愈合。

此外, Zhang 等^[52]发现,人诱导多能干细胞衍生的 MSCs-EXOs 通过促进人皮肤成纤维细胞增殖和迁移,以及通过增强胶原合成促进皮肤创面愈合。研究表明,在大鼠深二度烧伤损伤模型中, hucMSCs-EXOs 可抑制细胞凋亡,并激活 Wnt4/ β -catenin 和 AKT 信号通路,以增加角蛋白 19、PCNA 和 I 型胶原的表达,从而促进细胞增殖,加速再上皮化^[53]。

3.4 促进胶原重塑从而减少瘢痕

严重创伤和大面积烧伤通常会导致瘢痕形成,这是肌成纤维细胞过度聚集和 ECM 沉积的结果。瘢痕的形成不仅影响美观,而且也影响器官功能^[41]。

Hu 等^[51]报道, hADSCs-EXOs 可优化成纤维细胞的特性来促进创面愈合,他们发现在创面愈合早

期阶段, hADSCs-EXOs 通过促进成纤维细胞分泌 I、III 型胶原, 从而加速皮肤再生; 然而在晚期阶段, 它们可以抑制胶原蛋白的表达, 从而减少瘢痕形成。Fang 等^[54]证明脐带间充质干细胞来源 EXOs 内携带一些特异性 miRNAs (miRNA-21、miRNA-23A、miRNA-125B 和 miRNA-145), 这些 miRNAs 通过抑制 TGF- β /SMAD2 通路, 抑制肌成纤维细胞分化和过度纤维化, 从而减少瘢痕形成。Zhao 等^[55]报道表明, 在大鼠创面模型中, 高浓度的人羊膜上皮细胞来源 EXOs 通过刺激基质金属蛋白酶 1 的表达来调控 ECM 沉积, 从而促进创面愈合。

此外, 近年研究表明, hucMSCs-EXOs 抑制皮肤瘢痕形成的新机制是, 在皮肤再生的重塑阶段, hucMSCs-EXOs 递送 14-3-3 ζ 蛋白, 有效地调控 YAP 通路; 在高细胞密度条件下, 14-3-3 ζ 蛋白募集 YAP 和 p-LATS 形成复合物, 复合物诱导 YAP 磷酸化来抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号传导, 从而限制过度真皮成纤维细胞扩张和胶原沉积^[56]。

4 EXOs 的临床应用前景

4.1 作为载体和联合支架治疗创面

在临床上, 基于 EXOs 的巨大作用潜力, 利用其天然的生物相容性和细胞靶向定位性, 很多科学家将注意力集中在将 EXOs 作为新药的载体输送系统上^[6]。另外, 为了稳定 EXOs 的局部作用浓度以保证其治疗效果, EXOs 可混合水凝胶或涂层在纤维蛋白凝胶上, 水凝胶或纤维蛋白凝胶作为支架起到缓释作用, 从而增强 EXOs 的创面愈合能力^[6]。

4.2 可开发为免疫抑制剂

基于 EXOs 在免疫调节上的抑制作用, 临床上可将 EXOs 作为免疫抑制治疗剂。但由于 EXOs 携带少量同种异体蛋白, 可刺激自身免疫反应, 所以其在免疫调节的应用上尚待考证^[57]。最近研究表明, 生产含有 EXOs 成分的人造脂质囊泡是一种可行办法, 以增加其稳定性和吸收性。人造 EXOs 磷脂酰丝氨酸的水平使其具有刚性的囊泡膜, 可防止胞膜内容物的降解^[58]。

4.3 提升 EXOs 的分离和鉴定技术

临床上使用 EXOs 作为治疗剂的另一个棘手问题是 EXOs 的分离技术。首先, 目前 EVs 研究的最新技术尚缺乏广泛适用的方法来分离和鉴别各个 EVs 亚型; 其次, 可用的技术导致分离物在不同程度上由多种 EVs 亚型组成, 并且还可能含有非 EVs 成分, 如脂蛋白、蛋白质和病毒, 这取决于初始生物液的性质^[59]。

4.4 提高 EXOs 的功效

尽管现在已证明了 MSCs-EXOs 在创面愈合中的积极作用, 但需要进一步提高治疗功效。如何提高 EXOs 功效已成为临床中的热门话题。目前, 有 3 种方法已被用于进一步改善 EXOs 的功效: ① 用治疗药物作用于 EXOs 供体细胞。用特定药物预处理 EXOs 供体细胞有可能改变 EXOs 表达特征, 从而调节其治疗特性^[60]。近年, Lu 等^[61]报道用 TNF- α 预处理 ADSCs, 从而增加 EXOs 中 Wnt3a 的释放, 促进成骨基因表达。② EXOs 供体细胞的基因工程。在 EXOs 分离之前对供体细胞进行基因工程技术, 似乎也是一种非常有前景的策略。许多不同的技术可用于将遗传物质引入靶细胞, 包括重组病毒载体 (慢病毒、腺病毒、腺相关病毒) 或非病毒转染技术^[62]。可以应用特定 mRNA 或 miRNA 的过表达或沉默技术来改变 EXOs 的表达特性。研究表明, 具有促血管新生作用的 miRNA-126 在人滑膜间充质干细胞中的过表达, 导致其产生的 EXOs 具有促进人皮肤微血管内皮细胞增殖、迁移和管形成的能力, 从而增强糖尿病患者的皮肤创面愈合^[63]。③ EXOs 的直接操作, 可选择的方法包括用脂质体处理, 与药物或生物分子直接孵育等^[64]。

5 小结与展望

上述研究证明 EXOs 可促进创面愈合, 从细胞角度看, EXOs 通过增强上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞的增殖、迁移, 以及调节血管新生、胶原合成和 ECM 重塑的能力, 来达到创面更快愈合的目的; 从分子角度看, EXOs 通过携带特定的 miRNA 或蛋白质, 来调节靶细胞基因的表达和信号通路的激活。目前虽已证明 EXOs 治疗创面从安全性和疗效方面都有不错的效果, 但其安全性和疗效仍不能完全保证。希望进一步了解 EXOs 促进创面愈合的机制, 同时改进 EXOs 纯化和鉴定的方法, 最终能够开发出针对急性和慢性创面的高效 EXOs 治疗产品。

参考文献

- 1 Hamed S, Bennett CL, Demiot C, *et al.* Erythropoietin, a novel repurposed drug: an innovative treatment for wound healing in patients with diabetes mellitus. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(1): 23-33.
- 2 Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1): 11-22.
- 3 Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, *et al.* Meta-Analysis of Cell-Based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute

- myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1346-1360.
- 4 Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 260-267.
 - 5 Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10). pii: E3217.
 - 6 Taverna S, Pucci M, Alessandro R. Extracellular vesicles: small bricks for tissue repair/regeneration. *Ann Transl Med*, 2017, 5(4): 83.
 - 7 Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, *et al*. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
 - 8 Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*, 1983, 97(2): 329-339.
 - 9 Pan BT, Teng K, Wu C, *et al*. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 1985, 101(3): 942-948.
 - 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 Rani S, Ryan AE, Griffin MD, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther*, 2015, 23(5): 812-823.
 - 12 Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*, 2010, 73(10): 1907-1920.
 - 13 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(2): 43-51.
 - 14 Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
 - 15 Kowal J, Arras G, Colombo M, *et al*. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8): E968-E977.
 - 16 Kalra H, Drummen GP, Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 170.
 - 17 Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*, 2003, 30(1): 1-12.
 - 18 Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*, 2009, 37(5): 1528-1542.
 - 19 Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(7 Suppl): 12S-34S.
 - 20 Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 2010, 89(3): 219-229.
 - 21 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969.
 - 22 Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg*, 2004, 187(5A): 11S-16S.
 - 23 Mills RE, Taylor KR, Podshivalova K, *et al*. Defects in skin gamma delta T cell function contribute to delayed wound repair in rapamycin-treated mice. *J Immunol*, 2008, 181(6): 3974-3983.
 - 24 Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*, 2005, 31(6): 674-686.
 - 25 Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, *et al*. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol*, 2016, 7: 160.
 - 26 Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med*, 1988, 17(12): 1265-1273.
 - 27 Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e23.
 - 28 Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 1018-1028.
 - 29 Ti D, Hao H, Tong C, *et al*. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med*, 2015, 13: 308.
 - 30 Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*, 2001, 2(9): 764-766.
 - 31 Nosbaum A, Prevel N, Truong HA, *et al*. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J Immunol*, 2016, 196(5): 2010-2014.
 - 32 Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, *et al*. Nanosized UCMSC-derived extracellular vesicles but not conditioned medium exclusively inhibit the inflammatory response of stimulated T cells: implications for nanomedicine. *Theranostics*, 2017, 7(2): 270-284.
 - 33 Yang J, Liu XX, Fan H, *et al*. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140551.
 - 34 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. *EBioMedicine*, 2016, 8: 72-82.
 - 35 Yu B, Shao H, Su C, *et al*. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1. *Sci Rep*, 2016, 6: 34562.
 - 36 Mishra S, Tripathi A, Chaudhari BP, *et al*. Deoxynivalenol induced mouse skin cell proliferation and inflammation via MAPK pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(2): 186-197.
 - 37 Jeon YJ, Kim BH, Kim S, *et al*. Rhododendrin ameliorates skin inflammation through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K/Akt signaling. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 7-14.
 - 38 Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
 - 39 Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation. *Kidney Int*, 2017, 92(1): 114-124.
 - 40 Ti D, Hao H, Fu X, *et al*. Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(12): 1305-1312.
 - 41 Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997, 276(5309): 75-81.
 - 42 Zhang B, Wu X, Zhang X, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/ β -catenin pathway. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5): 513-522.

- 43 Sahoo S, Klychko E, Thorne T, *et al.* Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res*, 2011, 109(7): 724-728.
- 44 张静, 易阳艳, 羊水发, 等. 脂肪干细胞来源外泌体对人脐静脉血管内皮细胞增殖、迁移及管样分化的影响. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(10): 1351-1357.
- 45 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.
- 46 Kang T, Jones TM, Naddell C, *et al.* Adipose-derived stem cells induce angiogenesis via microvesicle transport of miRNA-31. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4): 440-450.
- 47 Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, *et al.* Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis *in vitro*. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635-1647.
- 48 Guo SC, Tao SC, Yin WJ, *et al.* Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*, 2017, 7(1): 81-96.
- 49 尹刚, 刘蔡钺, 林耀发, 等. 脂肪干细胞来源外泌体对周围神经损伤后再生作用的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(12): 1592-1596.
- 50 Geiger A, Walker A, Nissen E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2): 303-309.
- 51 Hu L, Wang J, Zhou X, *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*, 2016, 6: 32993.
- 52 Zhang J, Guan J, Niu X, *et al.* Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med*, 2015, 13: 49.
- 53 Zhang B, Wang M, Gong A, *et al.* HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2158-2168.
- 54 Fang S, Xu C, Zhang Y, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- β /SMAD2 pathway during wound healing. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10): 1425-1439.
- 55 Zhao B, Zhang Y, Han S, *et al.* Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation. *J Mol Histol*, 2017, 48(2): 121-132.
- 56 Zhang B, Shi Y, Gong A, *et al.* HucMSC exosome-delivered 14-3-3 ζ orchestrates self-control of the Wnt response via modulation of YAP during cutaneous regeneration. *Stem Cells*, 2016, 34(10): 2485-2500.
- 57 Théry C, Duban L, Segura E, *et al.* Indirect activation of naïve CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. *Nat Immunol*, 2002, 3(12): 1156-1162.
- 58 Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, *et al.* Mast cell- and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J*, 2004, 380(Pt 1): 161-171.
- 59 Van Deun J, Mestdagh P, Sormunen R, *et al.* The impact of disparate isolation methods for extracellular vesicles on downstream RNA profiling. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3.
- 60 Cabral J, Ryan AE, Griffin MD, *et al.* Extracellular vesicles as modulators of wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129: 394-406.
- 61 Lu Z, Chen Y, Dunstan C, *et al.* Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor- α preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21-22): 1212-1220.
- 62 Park JS, Suryaprakash S, Lao YH, *et al.* Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods*, 2015, 84: 3-16.
- 63 Tao SC, Guo SC, Li M, *et al.* Chitosan wound dressings incorporating exosomes derived from microRNA-126-overexpressing synovium mesenchymal stem cells provide sustained release of exosomes and heal full-thickness skin defects in a diabetic rat model. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 736-747.
- 64 Gilligan KE, Dwyer RM. Engineering exosomes for cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): pii: E1122.

收稿日期: 2019-01-13 修回日期: 2019-03-28

本文编辑: 王雁