

脂肪间充质干细胞外泌体促进创面血管再生的研究进展

曹涛 陶克

【摘要】 创面愈合是机体损伤后细胞、组织在血运重建后进行修复的复杂过程,血管再生是创面治疗的关键;促进血管再生可有效加速创面愈合。研究表明脂肪间充质干细胞(ADSC)可以有效促进血管再生,其外泌体(Exo)可以传递各类细胞因子、miRNA,有效促进血管内皮细胞增殖、迁移、成管;本文通过综述国内外 ADSC-Exo 在促进创面血管再生作用及机制的相关研究,从促进创面愈合作用、机制研究及各类材料递送 ADSC-Exo 策略的研究 3 个方面探讨 ADSC-Exo 促进血管再生的作用,为各类创面治疗提供新的思路。

【关键词】 间质干细胞; 外泌体; 伤口愈合; 血管再生; 生物材料

Research progress of adipose mesenchymal stem cell exosomes promoting wound angiogenesis

Cao Tao, Tao Ke. Department of Burns and Cutaneous Surgery, Burn Center of PLA, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Tao Ke, Email: taoke918@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Wound healing is a complex process for cells and tissues to repair after revascularization of injury, in which angiogenesis is the key to wound therapy. Promoting angiogenesis can accelerate wound healing effectively. Studies have shown that adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSC) can effectively promote angiogenesis, whose exosomes (Exo) can deliver various cytokines and miRNAs. They can effectively promote the progressments of proliferation, migration and tubular formation of vascular endothelial cells. This paper will review the domestic and foreign studies on the role of ADSC-Exo in promoting wound angiogenesis and its mechanism, and discuss the role of ADSC-Exo in promoting vascular regeneration from three aspects: the role of promoting wound healing, the mechanism and the strategy of ADSC-Exo delivery of various biological materials to provide new ideas for wound treatment.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Wound healing; Angiogenesis; Biological materials

脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cell, ADSC)是从脂肪组织中分离得到的一种具有多向分化潜能的干细胞。外泌体(exosomes, Exo)是细胞分泌的一类平均直径约 40~100 nm 的小囊泡,具有脂质双分子层膜结构,并富含可以反映其来源细胞的包括核酸、蛋白质、脂质、氨基酸和代谢产物在内的各种成分,它可以直接作用于靶细胞,在人类健康和疾病的许多方面发挥重要作用,包括发育、免疫、组织稳态、癌症和神经退行性疾病等,也可以被设计为进行细胞成分的有效交换载体,发挥药物治疗方面的作用^[1]。研究表明无论单独应用或使用新型材料负载 ADSC-Exo 均可明显加速创面愈合,缩短愈合时间,这些作用的发挥与促进创面血管再生相关^[2-4];本文将国内外关于 ADSC-Exo 促进创面血管再生作用及机制的相关研究进行综述,从促进创面愈合作用、机制研究及各类材料递送策略的研究

3 个方面探讨 ADSC-Exo 促进血管再生的作用及进展。

一、ADSC-Exo 简介

ADSC 具有自我更新增殖及多向分化潜能,可分化为脂肪细胞、软骨细胞、血管内皮细胞、成骨细胞、神经胶质细胞等多种细胞,并可分泌多种促血管生成因子和抗凋亡因子,例如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)等,共同促进创伤组织愈合^[5-6]。有研究将脂肪干细胞负载于各类材料内治疗创面,取得了一定的效果,但仍然存在诸多问题:ADSC 难以在受伤的组织中长期存活、缺乏优化标准、治疗效果难以维持及伦理等方面的问题^[7]。近年来,对干细胞 Exo 的研究表明:旁分泌细胞因子、Exo 和其他活性物质是 ADSC 发挥其生物学效应的主要因素;ADSC-Exo 可以促进细胞增殖、迁移和血管生成,抑制细胞凋亡和炎症反应,减少氧化应激^[8]。ADSC-Exo 呈杯状,平均直径为 116 nm;在 ADSC-Exo 中共鉴定出 1 185 个蛋白组,其分别或共同参与代谢途径、黏附灶、肌动蛋白细胞骨架调控、微生物代谢及组织修复相关的信号通路^[9]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2022.02.012

基金项目:国家自然科学基金(8187080257)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院全军烧伤中心 烧伤与皮肤外科

通信作者:陶克, Email: taoke918@fmmu.edu.cn

通过生物信息分析及比较发现:骨髓间充质干细胞外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-exosome, BMSC-Exo)主要促进细胞增殖,而 ADSC-Exo 则主要影响血管生成^[10];研究发现 ADSC-Exo 等囊泡制剂在许多情况下显示出与 ADSC 移植非常相似的结果,同时避免了许多与细胞移植相关的风险^[11-12]。与 ADSC 相比,ADSC-Exo 具有以下优势:(1)ADSC-Exo 具有强烈的生物学效应,可直接与靶细胞融合;(2)由于 ADSC-Exo 的有效成分受到 Exo 的质膜的保护,因此不易被破坏,可以在-80℃下长时间保存和运输;(3)ADSC-Exo 浓度、剂量、使用途径和时间易于控制;(4)没有因细胞移植疗法引起的免疫排斥和肿瘤发生的风险^[13]。因此使用 ADSC-Exo 治疗成为促进创面愈合的有效策略及手段。

二、ADSC-Exo 在促进创面愈合中的作用

创面愈合是多种细胞在复杂的创面微环境刺激下经过一系列的反应,最终修复创伤,恢复皮肤软组织连续性,维持稳态的复杂生物学过程,主要分为炎症期、增殖期和重塑期3个阶段,其中增殖期是愈合的关键时期,组织细胞在各类生长因子的刺激下,不断增殖填补缺口,形成肉芽组织或皮肤组织覆盖伤口。在代谢过程中,血管起着运送营养物质,促进细胞代谢的作用,因此在创面愈合过程中,以血管内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和细胞外基质之间的相互作用的血管再生过程至关重要^[14]。此阶段脂肪间充质干细胞自身可分化为组织细胞,更重要的是其可分泌大量生长因子及 Exo,促进成纤维细胞、血管内皮细胞增殖,加速创面愈合^[15]。近些年来,在对脂肪干细胞的研究中发现了 Exo 在促进创面愈合方面具有重要作用,其作用与脂肪干细胞的作用相当,具有调节伤口局部免疫反应和炎症、促进血管再生、加速细胞增殖及上皮化的功能^[16-19]。有研究表明 ADSC-Exo 内携带的 miR-125a 可以通过抑制血管生成抑制剂 4 的表达,进而促进血管的再生^[20];关于 ADSC-Exo 中携带的 miR-31 的研究表明其可被血管内皮细胞内化并促进其迁移、成管作用,发挥促进创面愈合的作用^[17];关于 ADSC-Exo 改善创面炎症方面的研究表明:ADSC-Exo 可以通过调节巨噬细胞信号改善炎症状态,促进 M1 细胞向 M2 细胞转化,进而缩短炎症反应持续时间,促进创面进入增殖期,从而加速创面愈合^[21]。一项关于 ADSC-Exo 在瘢痕治疗中的研究发现:ADSC-Exo 通过调节Ⅲ型胶原与Ⅰ型胶原、转化生长因子-β3 与 TGF-β1、基质金属蛋白酶 3 与金属蛋白酶组织抑制因子 1 之间的比例,来调节成纤维细胞的分化,最终减轻瘢痕形成^[22-23]。ADSC-Exo 在创面治疗中的应用研究可能为使用无细胞治疗、加速全层皮肤伤口愈合和减轻瘢痕形成提供新的思路^[24]。

三、ADSC-Exo 促进创面血管再生机制的研究

(一)ADSC-Exo 促进创面血管再生动物方面的研究

在糖尿病发病机制中,因血糖升高导致血管、神经受损,从而导致创面延迟愈合,易形成慢性溃疡,因此创面血管再生是愈合的关键。在动物创面模型中研究创面血管再生对了解创面愈合过程及内在机制具有极其重要的意义。有研究在糖尿病大鼠慢性溃疡模型中,用过表达 NF-E2 相关因子 2 的 ADSC 分泌的 Exo 治疗糖尿病大鼠足部伤口时,溃疡

面积显著减少;伤口床中肉芽组织形成、血管生成和生长因子表达水平增加,炎症和氧化应激相关蛋白水平降低;证实了一定修饰的 ADSC 的 Exo 可以促进血管再生及伤口愈合^[2]。在糖尿病小鼠创面模型的研究中,使用 ADSC-Exo 的实验组较对照组早期微血管生成增加、成纤维细胞增殖速度加快和后期胶原沉积增多,整体促进糖尿病小鼠创面愈合^[25]。同样在一项关于 ADSC-Exo 在小鼠巨噬细胞及缺血模型中应用的研究中,发现 ADSC-Exo 可以促进巨噬细胞向替代性活化的巨噬细胞样表型极化,进而减轻局部炎症,促进血管再生,进一步增强了 Exo 促血管生成的作用^[25]。有学者将骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、ADSC 和脐带血液间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cell, UCBMSC)的 Exo 在大鼠心肌梗死模型中进行比较,发现 3 种间充质干细胞的 Exo 都可以抑制心肌细胞凋亡,促进血管生成,而 ADSC 的 Exo 的作用更加显著^[26]。一项关于 Exo 作用于大鼠皮瓣的研究表明:ADSC-Exo 可以通过促进皮瓣移植后新生血管的形成,改善皮瓣的血供,从而提高大鼠皮瓣的成活率^[27];在 ADSC-Exo 作用于皮下脂肪移植裸鼠模型脂肪移植的研究发现:ADSC-Exo 联合移植可有效促进移植物的存活、新生血管的形成和减轻脂肪移植物的炎症反应。缺氧处理可进一步增强 ADSC-Exo 的有益作用^[28]。在皮下脂肪移植裸鼠模型的研究中发现缺氧处理的人 ADSC-Exo 在脂肪移植中具有更高的促血管生成的能力,通过调节 VEGF/VEGF-R 信号通路来增强血管生成^[29]。

(二)ADSC-Exo 促进创面血管再生细胞学方面的研究

ADSC 可释放包括 VEGF、FGF 等在内的各种细胞因子,这些细胞因子作用于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC),可以促进细胞增殖、迁移及成管,在创面愈合过程中发挥重要的作用。ADSC 分泌的 Exo 含有多种促增殖的 miRNA、lncRNA 及细胞因子、活性肽等物质,且被脂质双分子膜包裹从而不易被降解,更易向靶细胞传递,发挥功能,在多项关于 ADSC-Exo 作用于 HUVEC 及各类炎症细胞的研究中均证实了其直接或间接的促血管再生作用^[10,16]。有学者证实 ADSC-Exo 易于被 HUVEC、人角质形成细胞和成纤维细胞内化,并能在体内外显著促进这些细胞的增殖、迁移,促进血管生成^[30-31];而低氧处理的 ADSC-Exo 显著增加了 HUVEC 的迁移和体外毛细血管网络的形成,研究发现低氧处理后的 ADSC 分泌的 Exo 可以促进 HUVEC 的增殖、迁移和成管作用,并且该作用的发挥可能是通过调节 VEGF/VEGF-R 信号通路来实现的^[29]。在对 ADSC-Exo 在巨噬细胞中作用的相关研究中有学者发现 ADSC-Exo 传递 miR-21 和分泌集落刺激因子 1 可能参与巨噬细胞极化,使局部炎症减轻,从而促进血管的再生^[21]。有学者在糖尿病患者中鉴定了循环 Exo miRNA,并评估了它们在糖尿病伤口愈合中的作用,研究中发现 miR-20b-5p 在 2 型糖尿病患者的 Exo 中高度富集,它能够通过调节 Wnt9b/β-catenin 信号传导抑制 HUVEC 的血管生成,而将 miR-20b-5p 或糖尿病 Exo 应用于伤口部位则会减缓伤口愈合和血管再生^[32]。关于 ADSC-Exo 在 HUVEC 增殖、成管作用的研究还需要进一步在体进行验证,并为深入阐明 ADSC-Exo 在创

面血管再生中的机制奠定基础^[28-29]。

(三) ADSC-Exo 促进创面血管再生分子机制的研究

随着对 ADSC-Exo 在创面血管化中作用研究的不断深入,ADSC-Exo 在体外及体内促血管再生的作用已经有许多研究进行阐明,但 ADSC-Exo 通过何种通路发挥其促进血管再生的机制仍需要深入研究。有研究发现:ADSC 可能通过释放 Exo 促进伤口愈合,该研究中采用定量检测、信号抑制等多种途径证实了 ADSC-Exo 在促进血管再生及创面愈合过程中可能通过 PI3K/Akt 通路发挥作用^[24];ADSC-Exo 还可以刺激 HUVEC、Hacat 细胞和成纤维细胞增殖,显著加速伤口愈合,通过检测 p-Akt/Akt 及细胞外调节蛋白激酶水平证实该作用的发挥与 Akt 和细胞外蛋白调节激酶信号通路的参与有关^[23, 31]。含有高浓度的 mmu_circ_0000250 的 Exo 与来自脂肪间充质干细胞的野生型 Exo 相比,在促进伤口愈合方面具有更高的治疗效果;通过免疫组织化学、免疫荧光、生物信息分析等验证了 mmu_circ_0000250 通过吸收 miR-128-3p 和上调 SIRT1 分子(sirtuin 1,一种负责细胞调控的蛋白质去乙酰化的酶),增强了 ADSC-Exo 促进糖尿病伤口愈合的治疗效果^[33];通过探索发现 ADSC-Exo 中的 miR-423-5p 可以被血管内皮细胞内化并通过靶向 *Sufu* 基因介导了它的促血管生成活性,且呈现剂量依赖性^[34];通过将 ADSC-Exo 作用于大脑中动脉闭塞再灌注模型,发现其可促进脑微血管内皮细胞在氧糖剥夺后的迁移和血管生成,进一步研究发现该作用的发挥是通过 miR-181b-5p/TRPM7 轴实现的^[35];通过对缺氧暴露及常氧条件下的 ADSC 来源的 Exo 在 HUVEC 培养过程中的对比发现:HUVEC 暴露于缺氧的 ADSC-Exo 显著上调血管生成刺激基因和病症血管生成抑制基因,这些作用的发挥是通过激活 PKA 信号通路和促进 VEGF 的表达来实现的^[36]。也有研究使用过表达 mir-199-3p 的 ADSC 的 Exo 作用于内皮细胞,发现它可以通过下调 sema3A,进一步降低金属蛋白酶组织抑制因子 3 的表达,增加基质金属蛋白酶 9 和增殖细胞核抗原的表达,促进内皮细胞顶端周细胞的增殖和迁移^[37]。总之,ADSC-Exo 可以通过携带各类促血管化物质促进创面血管再生,它可能成为一种新的治疗皮肤伤口愈合的方法。

四、各类型材料递送 ADSC-Exo 策略的研究进展

近几年创面材料的发展突飞猛进,各类高分子生物材料不仅可以覆盖创面、局部抗炎,而且还具有促进创面血管再生、加速创面愈合的作用,尤其是负载干细胞、细胞因子及 Exo 后,其促进创面愈合的作用大大增强。负载 ADSC-Exo 的各类创面材料在研究中证实了其修复伤口的作用。有研究使用 FHE 水凝胶(一种具有促进创面愈合、高效抗菌的创面材料)负载 ADSC-Exo 后发现其显著促进 HUVEC 细胞的增殖、迁移和成管的能力,并且提高了糖尿病全层皮肤创面的愈合效率,愈合效果超过单独使用 FHE 水凝胶,而且可以减少瘢痕的产生^[4]。人脱细胞羊膜支架敷料作为组织器官修复的支架材料显示出巨大的潜力,给予负载 ADSC-Exo 后作用于糖尿病小鼠创面模型中,发现其可以通过调节炎症,刺激血管化和促进细胞外基质生成进而促进创面愈合;应用于 HUVEC 的体外培养中,发现其可以增强 HUVEC 在体外的增殖和成管的能力,进而提出了负载 ADSC-Exo 的人

脱细胞羊膜-Exo 敷料在促进糖尿病皮肤创面愈合方面具有巨大潜力^[3]。有文章报道了一种负载 Exo 的抗氧化创面敷料 OxOBand,其由抗氧化聚氨酯组成,该材料自身具有促进创面愈合的作用,在其中添加了 ADSC-Exo 后,与对照组创面相比,负载 ADSC-Exo 的 OxOBand 可以明显增加新血管形成、增强胶原沉积、降低氧化应激、促进创面愈合,这也为治疗各类创面,尤其是难愈性创面提供了一种新的策略^[38]。也有研究将 ADSC-Exo 装载于海藻酸基水凝胶中,对其物理生化性能进行了表征后应用于创面治疗研究,发现其显著改善了创面闭合、胶原合成和创面区域血管形成,为创面治疗提供了一种新的观点和无细胞治疗策略^[39]。ADSC-Exo 也可以促进皮瓣血管化,从而解决人工真皮预制皮瓣新生血管不足的问题,扩大预制皮瓣移植的应用^[40]。近年来越来越多的材料学研究集中于创面治疗,在不断开发新的创面敷料基础上,负载干细胞 Exo 之类的无细胞生物制品也成为一种趋势,前景广阔。

五、问题与展望

综上所述,ADSC-Exo 因其携带着各种生物有效信息,而在促进各类创面血管再生加速创面愈合方面有着独特的优势和效果,尤其是在治疗包括糖尿病性创面在内的慢性难愈性创面方面意义重大,各类型材料递送 ADSC-Exo 的策略更加凸显了其促进血管再生的作用,但在机制研究方面仍然处于探索阶段。另外,在临床应用转化方面也有很长的路要走,无论是进行量化生产,还是临床应用的安全性等方面都需要不断的探索与研究。随着对 ADSC-Exo 有关的研究不断深入,ADSC-Exo 应用于各类创面有待成为一种新的高效治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367 (6478): eaau6977.
- [2] Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4): 1-14.
- [3] Xiao S, Xiao C, Miao Y, et al. Human acellular amniotic membrane incorporating exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells promotes diabetic wound healing [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 255.
- [4] Wang C, Wang M, Xu T, et al. Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration [J]. Theranostics, 2019, 9(1): 65-76.
- [5] Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells -a review [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(4): 1111-1126.
- [6] Gadelkarim M, Abushouk AI, Ghanem E, et al. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 625-633.

- [7] Wu Y, Huang S, Enhe J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates skin fibrosis development in mice [J]. *Int Wound J*, 2014, 11(6): 701-710.
- [8] Cai Y, Li J, Jia C, et al. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 312.
- [9] Xing X, Han S, Cheng G, et al. Proteomic Analysis of Exosomes from Adipose-Derived Mesenchymal Stem cells: A Novel Therapeutic Strategy for Tissue Injury [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6094562.
- [10] Pomatto M, Gai C, Negro F, et al. Differential Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived by Bone Marrow and Adipose Mesenchymal Stem cells on Wound Healing of Diabetic Ulcers and Correlation to Their Cargoes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3851.
- [11] Phinney DG, Pittenger MF. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy [J]. *Stem cell*, 2017, 35(4): 851-858.
- [12] Wu P, Zhang B, Shi H, et al. MSC-Exosome: A novel cell-free therapy for cutaneous regeneration [J]. *Cytherapy*, 2018, 20(3): 291-301.
- [13] Hu P, Yang Q, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration [J]. *Burns & trauma*, 2019, 7: 38.
- [14] Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J]. *Development (Cambridge, England)*, 2018, 145(14): dev151019.
- [15] Si Z, Wang X, Sun C, et al. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108765.
- [16] Kranendonk ME, Visseren FL, van Balkom BW, et al. Human adipocyte extracellular vesicles in reciprocal signaling between adipocytes and macrophages [J]. *Obesity (Silver Spring, Md)*, 2014, 22(5): 1296-1308.
- [17] Kang T, Jones TM, Naddell C, et al. Adipose-Derived Stem cells Induce Angiogenesis via Microvesicle Transport of miRNA-31 [J]. *Stem cell Transl Med*, 2016, 5(4): 440-450.
- [18] Zhao L, Johnson T, Liu D. Therapeutic angiogenesis of adipose-derived stem cells for ischemic diseases [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 125.
- [19] Chen B, Cai J, Wei Y, et al. Exosomes Are Comparable to Source Adipose Stem Cells in Fat Graft Retention with Up-Regulating Early Inflammation and Angiogenesis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 144(5): 816e-827e.
- [20] Liang X, Zhang L, Wang S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(11): 2182-2189.
- [21] Zhu D, Johnson TK, Wang Y, et al. Macrophage M2 polarization induced by exosomes from adipose-derived stem cells contributes to the exosomal proangiogenic effect on mouse ischemic hindlimb [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 162.
- [22] Wang L, Hu L, Zhou X, et al. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13321.
- [23] Choi EW, Seo MK, Woo EY, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(10): 1170-1172.
- [24] Zhang W, Bai X, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 333-342.
- [25] 王江文, 易阳艳, 朱元正, 等. 脂肪干细胞来源外泌体促进糖尿病小鼠创面愈合的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(1): 124-131.
- [26] Xu H, Wang Z, Liu L, et al. Exosomes derived from adipose tissue, bone marrow, and umbilical cord blood for cardioprotection after myocardial infarction [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2089-2102.
- [27] 胡玄, 易阳艳, 朱元正, 等. 脂肪干细胞来源外泌体促进大鼠皮瓣移植后血管新生的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(12): 1560-1565.
- [28] Han YD, Bai Y, Yan XL, et al. Co-transplantation of exosomes derived from hypoxia-preconditioned adipose mesenchymal stem cells promotes neovascularization and graft survival in fat grafting [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 305-312.
- [29] Han Y, Ren J, Bai Y, et al. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 109: 59-68.
- [30] 张静, 易阳艳, 阳水发, 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[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(10): 1351-1357.
- [31] Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 47.
- [32] Xiong Y, Chen L, Yan C, et al. Circulating Exosomal miR-20b-5p Inhibition Restores Wnt9b Signaling and Reverses Diabetes-Associated Impaired Wound Healing [J]. *Small*, 2020, 16(3): e1904044.
- [33] Shi R, Jin Y, Hu W, et al. Exosomes derived from mmu_circ_0000250-modified adipose-derived mesenchymal stem cells promote wound healing in diabetic mice by inducing miR-128-3p/SIRT1-mediated autophagy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(5): C848-c856.
- [34] Xu F, Xiang Q, Huang J, et al. Exosomal miR-423-5p mediates the proangiogenic activity of human adipose-derived stem cells by targeting Sufu [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 106.
- [35] Yang Y, Cai Y, Zhang Y, et al. Exosomes Secreted by Adipose-Derived Stem cells Contribute to Angiogenesis of Brain Microvascular Endothelial cell Following Oxygen-Glucose Deprivation In Vitro Through MicroRNA-181b/TRPM7 Axis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(1): 74-83.
- [36] Xue C, Shen Y, Li X, et al. Exosomes Derived from Hypoxia-Treated Human Adipose Mesenchymal Stem cells Enhance Angiogenesis Through the PKA Signaling Pathway [J]. *Stem cell*

- Dev, 2018, 27(7): 456-465.
- [37] Du L, Li G, Yang Y, et al. Exosomes from microRNA-199-3p-modified adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of endothelial tip cells by downregulation of semaphorin 3A [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(10): 4879-4888.
- [38] Shiekh PA, Singh A, Kumar A. Exosomes laden oxygen releasing antioxidant and antibacterial cryogel wound dressing OxOBand alleviate diabetic and infectious wound healing [J]. Biomaterials, 2020, 249: 120020.
- [39] Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study [J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(3): 545-556.
- [40] Xiong J, Liu Z, Wu M, et al. Comparison of Proangiogenic Effects of Adipose-Derived Stem cells and Foreskin Fibroblast Exosomes on Artificial Dermis Prefabricated Flaps [J]. Stem cell Int, 2020, 2020: 5293850.
- (收稿日期:2022-01-21)
(本文编辑:甘丽)

曹涛,陶克. 脂肪间充质干细胞外泌体促进创面血管再生的研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2022, 17(2): 154-158.

