

· 综述 ·

间充质干细胞外泌体在创面修复相关信号通路中的作用 研究进展

王睿甲¹ 巴特² 黄瑞娟² 王宏宇²

【摘要】 创面修复是感染或机械创伤引起的损伤后修复和恢复组织体内平衡的过程。研究表明,间充质干细胞外泌体作为细胞交流的媒介参与了创面修复。本文归纳了创面修复过程中 Wnt/β-连环蛋白、转化生长因子-β、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等信号通路的作用和机制,同时就间充质干细胞外泌体参与调节上述通路的研究进展进行了回顾总结,并对间充质干细胞外泌体在创面修复中的应用前景和发展瓶颈进行了展望。

【关键词】 干细胞; 外泌体; 创面修复; 信号通路

Research advances in the role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in wound repair-related signaling pathways Wang Ruijia¹, Ba Te², Huang Ruijuan², Wang Hongyu². ¹Third Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010110, China; ²Department of Burn Surgery, Inner Mongolia Burn Research Institute, Inner Mongolia, Baogang Hospital, Baotou 014010, China

Corresponding author: Ba Te, Email: bgyybate@126.com

【Abstract】 Wound repair is the process of repairing and restoring tissue homeostasis after injury caused by infection or mechanical trauma. It has been shown that mesenchymal stem cell exosomes are involved in wound repair as mediators of cell communication. In this paper, the effects and mechanisms of Wnt/β-catenin, transforming growth factor-β, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) and other signaling pathways during wound repair are summarized, and the research progress of mesenchymal stem cell exosomes involved in regulating the above pathways is reviewed and summarized, and the application prospects and development bottlenecks of mesenchymal stem cell exosomes in wound repair are prospected.

【Key words】 Stem cells; Exosomes; Wound repair; Signal pathway

创面修复是一个复杂的过程,旨在恢复受损的皮肤以保持组织稳态。创面修复通常简化为 4 个主要阶段:炎症,增殖(包括人成纤维细胞、人角质形成细胞等细胞的增殖和迁移)、新生血管形成、真皮重塑。上述过程的发生导致损伤后创面的结构和生理恢复^[1]。如何能够加速创面更好地修复,成为目前临床研究中的热点。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是再生医学中细胞治疗的重要来源。在动物模型和人体临床试验中, MSC 在修复各种烧创伤疾病受损组织方面显示良好效果^[2]。MSC 具有 2 个特异性特征:自我更新能力、分化成不同效力的多系细胞的潜力。除了分化潜力外, MSC 还可以

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2022.05.011

基金项目:重大疾病防治科技行动计划(2018-ZX-01S-001);内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08022);内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08181);内蒙古自治区科技创新引导项目(CXYD2020BT03)

作者单位:010110 内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医科大学第三临床医学院¹;014010 内蒙古自治区包头市,内蒙古包钢医学院烧伤外科,内蒙古烧伤研究所²

通信作者:巴特,Email:bgyybate@126.com

归巢迁移,这意味着它们可以迁移到受损区域,分化成受损区域的相对应组织细胞,同时分泌帮助组织再生的各种因子,如生长因子、细胞因子、趋化因子等,从而促进创面修复^[3-4]。细胞内的多泡体内形成的囊泡,又名外泌体,其最初由彼得·沃尔夫于 1967 年发现^[5]。外泌体直径约为 30~150 nm,由 MSC 旁分泌作用产生。基于其主要来源,外泌体携带有复杂的内容物,这些内容物包含了其来源细胞的多种有效的特异性成分,包括酶、细胞外基质蛋白、转录因子、脂质、蛋白质、核酸和受体,它们被传递到临近和远端的细胞,从而改变受体细胞的活动,这些特异性成分参与细胞许多病理生理过程,在细胞-细胞通讯中起作用,是关键的旁分泌效应器之一^[6]。许多信号通路在皮肤创面修复过程中起着至关重要的作用:如 Akt、Wnt/β-连环蛋白、Notch、核因子κB、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 等^[7]。多项研究表明,在创面修复过程中 MSC 外泌体调控多种信号通路:主要包括 Wnt/β-连环蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、TGF-β^[8-10]。本文从以上 3 个信号通路对 MSC 外泌体调控创面修复相关信号通路中的作用进行综述。

一、Wnt/β-连环蛋白信号通路

Wnt 信号通路调节细胞活动的各种过程,包括增殖、极

化、迁移、凋亡以及干细胞维持和分化^[11]。Wnt 通路中表征最好的分支是 Wnt/β-连环蛋白信号通路,大多数作用都集中在其质膜和细胞质调节上^[12]。Wnt/β-连环蛋白信号通路是调节创面愈合和改善创面血管生成和上皮重塑的主要过程之一。Wnt/β-连环蛋白信号通路激活后,表皮生长因子、神经生长因子分泌增加,促使表皮细胞增殖迁移,巨噬细胞分泌产生 Wnt7b 蛋白(创面血管重塑的关键蛋白之一),直接增强皮肤创面修复^[13]。Wnt/β-连环蛋白信号传导的激活促进真皮成纤维细胞的分化,使其分化为肌成纤维细胞。这个过程有助于减少显影瘢痕的表面积^[13]。有研究认为 Wnt/β-连环蛋白信号传导在皮肤发育和皮肤创面修复中起关键作用^[14]。有研究表明在创面修复的过程中外泌体可以通过调节 Wnt/β-连环蛋白信号通路来促进创面修复^[15]。

Gao 等^[16]在实验中发现人脐带间充质干细胞外泌体中的 miR-100-5p (human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosome-miR-100-5p, hUCMSC-Ex-miR-100-5p) 可以抑制嗜酸性粒细胞炎症反应,在 hUCMSC-Ex 和 Ex-miR-100-5p 模拟组中,嗜酸性细胞离子蛋白和炎症细胞因子、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素 (interleukin, IL)-1β、IL-6 及 IL-8 的表达水平均受到抑制并且酸性粒细胞迁移数减少和嗜酸性粒细胞凋亡率增加,这就很好地表明 Ex-miR-100-5p 对于嗜酸性粒细胞炎症反应的抑制作用,为进一步探明其机制,检测了嗜酸性粒细胞中细胞核 β-连环蛋白、细胞周期蛋白 D1 的蛋白质水平,发现 Ex-miR-100-5p 降低了细胞核 β-连环蛋白、细胞周期蛋白 D1 的蛋白质水平;接下来,使用 Wnt / β-连环蛋白途径激动剂 BML-284 进一步研究该途径对嗜酸性粒细胞的功能作用,发现 Ex-miR-100-5p 模拟物抑制细胞迁移,促进细胞凋亡并抑制嗜酸性粒细胞的炎症反应,而 BML-284 逆转了这些结果。上述结果表明, hUCMSC-Ex-miR-100-5p 通过调节 Wnt/β-连环蛋白途径抑制细胞进展和炎症反应。

Zhang 等^[17]通过大鼠深Ⅱ度烧伤模型的研究发现, hUCMSC-Ex 可以促进细胞的增殖和再上皮化。为验证其机制,假设 wnt/β-连环蛋白信号传导可能参与 hUCMSC-Ex 对于创面修复过程中细胞增殖的生物学效应。hUCMSC-Ex 处理在人角质形成细胞和人真皮成纤维细胞中诱导了比 PBS 组更多的 β-连环蛋白核易位。β-连环蛋白及其下游基因 (细胞周期蛋白-D1, 细胞周期蛋白-D3 和 N-钙黏蛋白) 在人真皮成纤维细胞中的表达通过 hucMSC-Ex 显著增加,但 PBS 组没有显著增加。hUCMSC-Ex 诱导 β-连环蛋白下游基因 (cyclin-D1, cyclin-D3 和 N-钙黏蛋白) 活性的增加被 ICG-001 (ICG-001 选择性抑制 β-连环蛋白) 完全废除,表明 hUCMSC-Ex 特异性激活 β-连环蛋白信号传导促进细胞增殖。

Wnt 信号通路调节内皮细胞增殖、迁移、血管萌发、重塑和血管系统成熟,在血管生成中至关重要^[18]。Zhang 等^[8]在大鼠皮肤深Ⅱ度烧伤模型中发现使用 hUCMSC-Ex 的大鼠血管内皮细胞标志物 CD31 的免疫荧光染色结果较对照组显著提高。这说明 hUCMSC-Ex 可以促进烧伤创面血管再生。进一步采取假设实验方法,假设 Wnt/β-连环蛋白信号传导可能参与 hUCMSC-Ex 对血管生成的生物学效应,发现

hUCMSC-Ex 以浓度依赖性方式改善了 β-连环蛋白的稳定性和核积累,并给予注射 β-连环蛋白抑制剂 ICG-001,发现显著逆转了 hUCMSC-Ex 对于血管生成的作用。结果显然可以证明 hUCMSC-Ex 激活 Wnt/β-连环蛋白信号传导,以增强创面修复过程中的血管生成。

正常皮肤成纤维细胞增殖和迁移在创面减少、胶原合成和组织修复中起关键作用。为研究其在体外促进创面愈合的机制,安玉^[19]将不同浓度的脂肪间充质干细胞外泌体 (adipose-derived mesenchymal stem cell derived exosome, ADMSC-exos) 作用于成纤维细胞后,发现 ADMSCs-exos 可以促进正常皮肤成纤维细胞增殖迁移和胶原蛋白合成。ADMSCs-exos 的作用下 α-平滑肌肌动蛋白(肌成纤维细胞分化的标志)表达下降,而 Col- I 和 Col- III 的表达则上升。施加了 ADMSCs-exos 后,成纤维细胞的迁移速度加快,这意味着成纤维细胞从创周迁移至创面中央需要更短时间,避免创面受到持续张力及过度牵拉。可以抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而抑制瘢痕的过度形成。在进一步的研究中发现, Wnt/β-连环蛋白通路在抑制瘢痕组织增生中发挥重要作用, Wnt/β-连环蛋白通路参与了成纤维细胞的分化和增殖。ADMSCs-exos 作用于 Wnt/β-连环蛋白通路从而激活正常皮肤成纤维细胞,加快正常皮肤成纤维细胞增殖迁移速率和胶原蛋白的合成,间接抑制成纤维细胞过度分化为肌成纤维细胞,从而加快创面愈合,抑制瘢痕组织增生。

二、Akt 信号通路

在许多细胞中 Akt 信号通路占主导地位,直接或间接地调控细胞的生长、迁移、增殖、分化和凋亡^[20]。Akt 信号通路激活可以刺激血管生成和胶原蛋白合成,诱导上皮间质转化并刺激创面修复^[21]。在创面中 PI3K 可被血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF 等生长因子激活^[22]。PIP3 通过 PI3K 的刺激从 PIP2 转换而来,可以激活 Akt 信号^[23]。PIP3 的过表达激活 AKT 通路后开始磷酸化下游相对应的靶蛋白,从而促进细胞增殖^[24]。当发生组织损伤时, Akt 信号通路被增加的 VEGF 和 TGF 水平激活,上调了基质金属蛋白酶-2 的 mRNA 表达,促进成纤维细胞迁移至受损区域并增殖分化为肌成纤维细胞,可以缩小创面并对胶原蛋白样蛋白质的产生有一定的帮助。同时内皮细胞生长因子磷酸化内皮一氧化氮合酶,促使内皮细胞一氧化氮增加,内皮细胞被刺激后开始快速增殖,促进血管生成^[25]。上述过程中,外泌体均通过调节 Akt 信号通路参与其中,促进创面修复。

为了验证 hUCMSC-Ex 对巨噬细胞的炎症反应,许佳龙^[26]设置了 3 组实验,结果发现外泌体组的抗炎因子 IL-10 较其余对照组明显上升,同时炎症因子 IL-6 和 IL-1β 的表达明显下降,这就说明 hUCMSC-Ex 可明显抑制巨噬细胞炎症,探究其机制,假设 AKT 信号通路在其中发挥着重要作用并且用蛋白质印迹法验证了巨噬细胞的 p-AKT 信号通路,结果显示 p-AKT 的表达水平较对照组的表达量明显升高。实验整体验证了 hUCMSC-Ex 可以抑制巨噬细胞的炎症反应,而这一重要环节是通过调控 AKT 途径实现的。

PTEN 基因是 PI3K/AKT 通路的抑制剂,PI3K/AKT 信号通路在介导细胞生长、分化、增殖中起重要作用。Li 等^[27]在

研究 MSC 外泌体携带的 lncRNA H19 促进糖尿病足溃疡的创面愈合中测定了 p85 PI3K 和 AKT 的表达以及 AKT 磷酸化的程度,结果显示,对照组处理后的外泌体高表达 PTEN,低表达 AKT 和 p85 PI3K,AKT 磷酸化的程度也显著降低;相反,实验组中 lncRNA H19 处理结果显示 AKT 磷酸化较对照组更高,同时 AKT 和 p85 PI3K 的表达也较对照组显著增加;由此可得,H19 ncRNA 促进成纤维细胞增殖和迁移,从而促进糖尿病足溃疡的创面愈合。而上述过程机制均与 H19 ncRNA 调控 PI3K/AKT 信号通路有关。

Zhang 等^[28]在研究人骨髓间充质干细胞外泌体(bone marrow derived mesenchymal stem cell derived exosome, hBM-MSC-Ex)中的 miRNA-126 (Exo-miRNA-12)作用于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)的实验中运用 qRT-PCR 和蛋白质印迹法分析了 VEGF 和 Ang-1 的基因和蛋白质表达(这被认为是血管形成的关键分子)。Exo-miRNA-126 组的 HUVEC 基因表达水平(VEGF 和 Ang-1)显著高于对照组,这些结果表明,Exo-miRNA-126 可以促进 HUVEC 的血管生成。为研究其机制,进一步行蛋白质印迹法以确定 HUVEC 中 Akt 和 p-Akt 与外泌体孵育后的蛋白水平。Exo-miRNA-126 组的 p-Akt/Akt 比对照组的 p-Akt/Akt 比率增加。PIK3R2 是 miRNA-126 的潜在靶标,Exo-miRNA-126 组中 PIK3R2 表达降低,并且蛋白印记显示 PIK3R2 的抑制导致 VEGF 和 Ang-1 蛋白水平上调。这就表明 Exo-miRNA-126 靶向 PIK3R2 介导 PI3K / Akt 信号通路促进了 HUVEC 的血管生成。

Qi 等^[29]发现来自 MSC 外泌体中的 miRNA-205-5p 可以通过靶向 smad2 抑制人肥厚性瘢痕成纤维细胞的增殖,并且可以在体外诱导人肥厚性瘢痕成纤维细胞的凋亡从而减轻创面修复过程中瘢痕组织的形成,为了进一步研究 miRNA-205-5p 效应的分子机制,评估了 AKT 信号传导在人肥厚性瘢痕成纤维细胞中 miRNA-205-5p 介导的 smad2 中的作用。利用 miRNA-205-5p 模拟物 + smad2-质粒在人肥厚性瘢痕成纤维细胞中检查 AKT 的磷酸化水平。发现 miRNA-205-5p 的过表达降低了 AKT 磷酸化。并且,与 miRNA-205-5p 模拟物共转染的 smad2-质粒可以消除 miRNA-205-5p 模拟物。因此,miRNA-205-5p 抑制的 AKT 信号通路被 smad2 过表达激活。此外,miRNA-205-5p 模拟转染人肥厚性瘢痕成纤维细胞中,α-SMA、Col I 和 Col III 的 mRNA 和蛋白表达被下调,smad2-质粒显著抵消了这种效应。综上所述,这些数据表明 miRNA-205-5p 通过 smad2 介抑制 AKT 信号通路,下调人肥厚性瘢痕成纤维细胞中的 Col I、Col III 和 α-SMA,从而抑制创面修复过程中的瘢痕增生。

三、TGF-β 信号通路

TGF-β 信号通路被认为对创面修复至关重要^[30]。TGF-β 的 3 种亚型(TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3)参与创面修复和瘢痕形成。TGF-β 通路可以改变创面愈合的能力,并涉及真皮和表皮之间的串扰,以影响创面修复的结果^[31]。炎症的特征在于免疫细胞(如嗜中性粒细胞和巨噬细胞)响应于趋化细胞因子(如 TGF-β)而募集到损伤部位,单核细胞还响应 TGF-β 浸润创面部位,分化为活化的巨噬细胞(也响应 TGF-β),吞噬和消化外来颗粒和坏死碎片。增殖期 TGF-β

通过刺激血管内皮细胞增殖、迁移和分化来调节创面血管生成。TGF-β 在创面修复的增殖阶段影响多种细胞类型,如肉芽组织的生长,涉及成纤维细胞和细胞外基质的增殖。同时 TGF-β 还影响着角质形成细胞的增殖和迁移。瘢痕形成严重与否取决于胶原蛋白的持续合成和降解速率。胶原降解由基质金属蛋白酶和其他丝氨酸蛋白酶介导,这些蛋白酶也受到 TGF-β 的调节^[32]。通过调节免疫炎症反应、成纤维细胞和角质形成细胞增殖和迁移、血管生成、胶原合成和细胞外基质重塑,TGF-β 信号通路在创面修复中起着至关重要的作用^[33]。有研究证明 MSC 外泌体通过调节 TGF-β 信号通路参与创面修复的全过程^[34]。

趋化因子 CC 基序配体 1 (chemokine CC motif ligand 1, CCL1)是一种典型的炎症因子,其表达不利于创面修复。Cao 等^[35]在小鼠实验中发现人脂肪 MSC 外泌体 miRNA-19b 可以通过调节 CCL1 来降低创面炎症反应从而促进创面修复,为验证其机制在动物实验中 qPCR 检测了 miRNA-19b 和 CCL1 在创面组织中的表达,发现经过外泌体处理的组织不同程度地增加了 miRNA-19b 表达,降低了 CCL1 的表达,同时用于检测 TGF-β 途径的免疫组织化学结果表明,外泌体处理过后的组织与对照组相比在不同程度上都增加了 TGF-β1 表达。这就很好地说明了人脂肪 MSC 外泌体 miRNA-19b 通过 TGF-β1 信号通路来抑制炎症因子 CCL1 表达从而促进创面修复。

TGF-β 信号通路无论在健康和疾病的个体中对于血管功能的调节都起着至关重要的作用^[36]。在血管生成过程中内皮细胞中 TGF-β 途径的激活具有促血管生成和抗血管生成作用。Miscianinov 等^[37]在实验中发现来源于 MSC 外泌体的 miRNA-148b 过表达通过靶向调节 TGFB2 和 SMAD2 信号通路增强内皮细胞增殖、迁移和体外血管生成;将 miRNA-148b 递送到受伤的皮肤促进血管生成并加速创面修复。

有研究表明,皮肤创面区域的皮肤细胞(真皮成纤维细胞、角质形成细胞)增殖和迁移,TGF-β/Smad 信号通路均参与其中,以参与创面修复^[38]。Jiang 等^[10]在人角质形成细胞和人真皮成纤维细胞实验中发现与 PBS 组相比,hBM-MSC-Ex 组指数细胞增殖显著增加,并且从 hBM-MSC-Ex 处理后的第 2 天开始,指数细胞生长速率不断增加。根据 CCK-8 的结果进行免疫荧光染色分析,观察到 hBM-MSC-Ex 治疗组中增殖细胞核抗原——一种评价细胞增殖状态的指标,阳性细胞的数量与 PBS 组相比显著增加,体外实验结果说明, hBM-MSC-Ex 可以促进细胞增殖,并有效地维持 2 个皮肤细胞(人角质形成细胞和人真皮成纤维细胞)的细胞生长。探究其机制,采用蛋白质印迹法和 RT-qPCR 分析 TGF-β/Smad 信号通路的组分(TGF-β1、Smad2、Smad3、Smad4)的表达水平。蛋白质印迹法和 RT-qPCR 结果均显示,相比于对照组, hBM-MSC-Ex 作用下的 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad4 的表达(各自的蛋白质和 RNA 水平)显著降低。在修复过程中信号分子的改变表明,hBM-MSC-Ex 抑制了 TGF-β/Smad 信号通路从而促进细胞增殖和分化。

Fang 等^[39]发现 TGF-β2、TGF-βR2 和 SMAD2 能够被 MSC 外泌体中的 miRNA 抑制正是通过 TGF-β/SMAD2 通路。上述因子的抑制从而抑制了靶基因 α-SMA 的表达和胶原 I 沉积,以抑制肌成纤维细胞的形成,来减轻因肌成纤维

细胞过度增殖而导致的瘢痕增生。

四、总结和展望

综上可见,有多种体内、体外实验研究证实,外泌体调控着创面修复过程中的相关通路,以促进创面更好更快地愈合,在创面修复过程中起着至关重要的作用。正是因为外泌体对于创面修复起着良好的作用,外泌体对于皮肤创面的修复一直以来都受到广大研究者的关注,但目前来说,外泌体对于皮肤创面修复中发挥作用的机制以及具体的成分的研究仍然在起步阶段,具体以一种什么形式及什么媒介去发挥外泌体对于皮肤创面修复的作用也需要进一步探讨和研究。

参 考 文 献

- [1] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes [J]. *Open Biol*, 2020, 10(9): 200223.
- [2] Saeedi P, Halabian R, Imani FA. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies [J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6: 34.
- [3] Oh EJ, Lee HW, Kalimuthu S, et al. In vivo migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model [J]. *J Control Release*, 2018, 279: 79-88.
- [4] Gnechi M, Danieli P, Malpasso G, et al. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1416: 123-146.
- [5] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma [J]. *Br J Haematol*, 1967, 13(3): 269-288.
- [6] Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1959.
- [7] Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(12): 2059-2081.
- [8] Zhang B, Wu X, Zhang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5): 513-522.
- [9] Li B, Luan S, Chen J, et al. The MSC-Derived Exosomal lncRNA H19 Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers by Upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 814-826.
- [10] Jiang T, Wang Z, Sun J. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cutaneous wound healing mediates through TGF-β/Smad signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 198.
- [11] Feng T, Zhou L, Wang Z, et al. Dual-stimuli responsive nanotheranostics for mild hyperthermia enhanced inhibition of Wnt/β-catenin signaling [J]. *Biomaterials*, 2020, 232: 119709.
- [12] Anthony CC, Robbins DJ, Ahmed Y, et al. Nuclear Regulation of Wnt/β-Catenin Signaling: It's a Complex Situation [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(8): 886.
- [13] Choi S, Yoon M, Choi KY. Approaches for Regenerative Healing of Cutaneous Wound with an Emphasis on Strategies Activating the Wnt/β-Catenin Pathway [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(2): 70-86.
- [14] Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(1): a23267.
- [15] Li C, An Y, Sun Y, et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Wound Healing Through the WNT/β-catenin Signaling Pathway in Dermal Fibroblasts [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6): 2059-2073.
- [16] Gao H, Yu Z, Li Y, et al. miR-100-5p in human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates eosinophilic inflammation to alleviate atherosclerosis via the FZD5/Wnt/β-catenin pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(9): 1166-1176.
- [17] Zhang B, Wang M, Gong A, et al. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2158-2168.
- [18] Olsen JJ, Pohl SÖ, Deshmukh A, et al. The Role of Wnt Signalling in Angiogenesis [J]. *Clin Biochem Rev*, 2017, 38(3): 131-142.
- [19] 安玉. 脂肪间充质干细胞源性外泌体通过 Wnt/β-catenin 信号通路影响张力性创面愈合的实验研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [20] Liu QW, Li JY, Zhang XC, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells inhibit hepatocellular carcinoma in tumour-bearing mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10525-10541.
- [21] Jere SW, Houreld NN, Abrahamse H. Role of the PI3K/AKT (mTOR and GSK3β) signalling pathway and photobiomodulation in diabetic wound healing [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 52-59.
- [22] Zhang Z, Zhang X, Zhao D, et al. TGF-β1 promotes the osteoinduction of human osteoblasts via the PI3K/AKT/mTOR/S6K1 signalling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3505-3518.
- [23] Yudushkin I. Getting the Akt Together: Guiding Intracellular Akt Activity by PI3K [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 67.
- [24] Xu J, Wang S, Feng T, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from Stauntonia chinensis in diabetic db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 6026-6038.
- [25] Gan D, Su Q, Su H, et al. Burn Ointment Promotes Cutaneous Wound Healing by Modulating the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 631102.
- [26] 许佳龙. 人脐带间充质干细胞源外泌体对巨噬细胞免疫调控及自噬功能影响的研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2021.
- [27] Li B, Luan S, Chen J, et al. The MSC-Derived Exosomal lncRNA H19 Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers by Upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 814-826.
- [28] Zhang L, Ouyang P, He G, et al. Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2148-2162.
- [29] Qi J, Liu Y, Hu K, et al. MicroRNA-205-5p regulates extracellular matrix production in hyperplastic scars by targeting Smad2 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2284-2290.
- [30] Abd ES, Mohammed HH, Saber EA, et al. Mutual interregulation between iNOS and TGF-β1: Possible molecular and

- cellular mechanisms of iNOS in wound healing [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165850.
- [31] Abdul KN, Aijaz A, Jeschke MG. Stem Cell Therapy for Burns: Story so Far[J]. *Biologics*, 2021, 15: 379-397.
- [32] Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, et al. Wound Healing: A Comprehensive Review [J]. *Semin Plast Surg*, 2021, 35(3): 141-144.
- [33] Li X, Wang J, Wu C, et al. MicroRNAs involved in the TGF- β signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112499.
- [34] Hsu HH, Wang A, Loh C, et al. Therapeutic Potential of Exosomes Derived from Diabetic Adipose Stem Cells in Cutaneous Wound Healing of db/db Mice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1206.
- [35] Cao G, Chen B, Zhang X, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal microRNA-19b Promotes the Healing of Skin Wounds Through Modulation of the CCL1/TGF- β Signaling Axis [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020, 13: 957-971.
- [36] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a022210.
- [37] Mischianinov V, Martello A, Rose L, et al. MicroRNA-148b Targets the TGF- β Pathway to Regulate Angiogenesis and Endothelial-to-Mesenchymal Transition during Skin Wound Healing [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(8): 1996-2007.
- [38] Guo J, Lin Q, Shao Y, et al. miR-29b promotes skin wound healing and reduces excessive scar formation by inhibition of the TGF- β 1/Smad/CTGF signaling pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(4): 437-442.
- [39] 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 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10): 1425-1439.

(收稿日期:2022-07-22)

(本文编辑:谷俊朝)

王睿甲,巴特,黄瑞娟,等.间充质干细胞外泌体在创面修复相关信号通路中的作用研究进展[J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2022,17(5):440-444.