

· 综述 ·

间充质干细胞源性外泌体在改善病理性瘢痕中作用的研究进展

宋勤琴 李双汝 李林 杜鹃 刘继松

【摘要】 病理性瘢痕是整形外科的一种常见疾病,通常分为增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,其形成可能导致皮肤组织的增生和纤维化。病理性瘢痕的形成是一个极其复杂的过程,主要是由于细胞外基质(ECM)在伤口愈合过程中过度沉积。病理性瘢痕由于外观畸形、瘙痒、疼痛和运动障碍而导致患者生活质量下降和心理健康受损,但目前还没有明确消除瘢痕的治疗方法。研究发现间充质干细胞来源的外泌体在病理性瘢痕形成和发展中具有潜在影响。本文就间充质干细胞源性外泌体在抗炎、促进血管生成、调节基质重塑等方面改善病理性瘢痕的作用机制,以及当前面临的挑战和未来的发展作一综述。

【关键词】 成纤维细胞; 干细胞; 外泌体; 病理性瘢痕; 胶原蛋白

Research progress on the role of stem cell-derived exosomes in improving pathological cicatrix Song Qinjin, Li Shuangru, Li Lin, Du Juan, Liu Jisong. Department of Burns and Plastic Surgery, the Third People's Hospital of Bengbu Affiliated to Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Liu Jisong, Email:13965288028@139.com

【Abstract】 Pathological cicatrix is common in plastic surgery and is usually categorized as hypertrophic scarring and keloids, the formation of which may result in hyperplasia and fibrosis of skin tissue. However, the formation of pathological scarring is an extremely complex process, mainly due to the excessive deposition of extracellular matrix (ECM) during wound healing. Pathological cicatrix leads to impaired quality of life and psychological well-being due to cosmetic deformities, itching, pain, and dyskinesia, but there are no definitive treatments to eliminate cicatrix. Stem cell-derived exosomes have potential influence as novel extracellular vesicles in scar formation and development. This paper is a review of the research progress of stem cell-derived exosomes in pathological cicatrix, including the mechanism of action in anti-inflammatory effects, promotion of angiogenesis, and regulation of matrix remodeling for improving pathological cicatrix, as well as the current challenges and future directions.

【Key words】 Fibroblasts; Stem cells; Exosomes; Pathological cicatrix; Collagen

病理性瘢痕的形成与人口特征,如种族、性别、年龄等,以及外部因素,如损伤、手术切口及其他治疗因素等有关^[1]。病理性瘢痕的异常生长是由网状真皮中的慢性炎症驱动的,其由皮肤损伤或刺激触发^[2]。病理性瘢痕的形成机制尚不完全清楚,可能因成纤维细胞、角化细胞、细胞因子失衡等,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在伤口愈合过程中过度沉积,而ECM主要以胶原蛋白的形式存在,积累的胶原蛋白最终形成了病理性瘢痕的主要部分^[3]。病理性瘢痕形成会导致患处神经性疼痛、表面不规则、僵硬和致残性挛缩^[4]。近年来,研究发现间充质干细胞来源外泌体在伤口愈

合和病理性瘢痕治疗方面有积极作用。为此,有必要探讨间充质干细胞源性外泌体通过各种调节方式减少病理性瘢痕形成的潜在机制,进而干预其形成。

一、病理性瘢痕的潜在形成机制

伤口愈合的机制较为复杂,炎症是决定因素之一。研究表明,参与炎症反应中的部分细胞可调节胶原蛋白的合成,并且炎症反应的强度与最终瘢痕大小呈正相关^[5]。炎症发生时,免疫细胞和可溶性炎症介质会影响成纤维细胞的增殖、分化和胶原沉积^[6]。在增殖阶段,成纤维细胞通过分泌作用产生大量细胞因子和细胞外成分,引起ECM积聚^[7]。成纤维细胞可以转化为肌成纤维细胞,在不同组织中,肌成纤维细胞可通过上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)从再生的上皮细胞和内皮细胞中衍生^[8-9]。重塑阶段是病理性瘢痕形成的最后阶段,其中Ⅲ型胶原蛋白被Ⅰ型胶原蛋白的纤维束取代,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)作为主要效应物有助于瘢痕重塑^[10]。近年来,研究发现转化生长因子-β(trans-

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2024.06.018

基金项目:安徽省高等学校科学研究项目(2024AH051206);蚌埠市卫生健康委科研项目(BBWK2323A101);蚌埠市科技创新指导类项目(BBKC2023a118)

作者单位:233000 蚌埠医科大学附属蚌埠市第三人民医院烧伤整形科

通信作者:刘继松,Email:13965288028@139.com

forming growth factor- β , TGF- β) 及其相关的 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路与病理性瘢痕的形成关系最为密切^[11]。

二、MSC-Exo 在改善病理性瘢痕形成中的作用机制

外泌体是一种直径在 40~100 nm 的细胞外囊泡,其被包封在双层膜中^[12]。该双层膜保护了遗传物质如 DNA、mRNAs、miRNAs、pre-miRNAs 和其他非编码 RNA 等^[13]。研究表明外泌体可调节细胞生物学行为,如血管生成、免疫调节、细胞增殖和迁移等^[14-15]。由于干细胞在伤口愈合中的治疗受到储存困难、突变相关的致瘤性、免疫排斥和伦理因素的限制,所以目前广泛研究的是间充质干细胞衍生的外泌体 (mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)^[16]。与干细胞相比, MSC-Exo 具有免疫原性低、易于保存和高效的生物活性,并且源于间充质干细胞的外泌体通过旁分泌或内分泌信号途径在细胞之间转移蛋白、miRNAs 或 DNA 分子^[17-18]。研究表明,间充质干细胞衍生的外泌体可以通过抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad 途径来抑制病理性瘢痕中成纤维细胞的增殖、迁移和胶原合成,从而减少其形成^[19]。因此,间充质干细胞来源的外泌体为进一步无细胞治疗病理性瘢痕提供了可行性。

1. 在炎症反应中的作用:成人免疫细胞的炎症反应在病理性瘢痕形成中起着关键作用,且炎性细胞浸润减少是伤口愈合的标志之一^[20]。研究发现,由 MSC-Exo 在炎症反应中扮演着重要的调节角色。巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞和中性粒细胞均参与瘢痕的形成,并且巨噬细胞是损伤后组织重塑的主要参与者^[21]。巨噬细胞通过与基质细胞相互作用来激活适应性免疫反应,从而在皮肤的稳态和修复中发挥作用^[22]。在免疫中起作用的巨噬细胞通常分为 2 种亚型,免疫反应性或促炎性 M1 型和免疫抑制性或抗炎性 M2 型,正因为 M2 巨噬细胞的抗炎特性,所以其在调节免疫系统和组织重塑中发挥关键作用^[23-24]。Heo 等^[25]发现脂肪来源的间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs) 可以通过外泌体诱导 M2 巨噬细胞极化,其可能是通过激活信号转导及转录激活蛋白 6 和肌腱膜纤维肉瘤基因 B 型转录因子实现的。He 等^[26]通过分离小鼠骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs),利用骨髓间充质干细胞来源的外泌体 (exosomes derived from bone mesenchymal stem cells, BMSCs-Exo) 培养巨噬细胞实验,发现来源于 BMSC-Exo 的 miRNA-223 通过调节巨噬细胞 M2 极化,并可能通过转移外泌体衍生的 microRNA 加速伤口愈合。因此, MSC-Exo 可以作为临床治疗炎症性疾病的无细胞工具。此外,外泌体在调节淋巴细胞的成熟、增殖和活化过程中也发挥了作用。在适应性免疫反应中起着关键作用的 T 淋巴细胞分为 CD8 $^+$ T 细胞和 CD4 $^+$ T 细胞 2 个主要亚群,CD8 $^+$ 组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T Cell, TRM) 主要分布于人表皮,而 CD4 $^+$ TRM 细胞位于真皮,其具有更多的动态特性^[27]。Blazquez 等^[28]研究发现,ADSC-Exo 在体外对 CD4 $^+$ T 细胞和 CD8 $^+$ T 细胞向效应细胞或记忆细胞表型的分化具有抑制作用,这是由 CD3、CD2 或 CD28 刺激介导的,并且 ADSC-Exos 也可以通过显著减少干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 的分泌来抑制 T 细胞活化。另外,Khare 等^[29]从 BMMSCs 中提取外泌体,然后通过羧基荧

光素琥珀酰亚胺酯测定法测定纯化的 BMSCs-Exo 对分离的 B 淋巴细胞增殖的影响,证实外泌体可通过抑制 B 淋巴细胞 mRNA 的表达来影响细胞运输、发育和免疫细胞功能。肥大细胞是免疫系统的重要效应细胞,在伤口愈合阶段中也发挥了重要作用。肥大细胞在增生性瘢痕中比在正常皮肤中更丰富,其可通过激活 TGF- $\beta 1$ /Smad 通路促进增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原合成,所以肥大细胞也是抑制病理性瘢痕形成的潜在靶点^[30]。Cho 等^[31]实验发现,用人腭扁桃体来源的间充质干细胞 (tonsil mesenchymal stem cells, TMSCs) 衍生的外泌体改善了小鼠真皮肥大细胞数量减少的情况,且 TMSCs 来源的外泌体可以有效地调节肥大细胞中 Toll 样受体 7 介导的免疫应答。最后,外泌体还可以减少炎性细胞因子如白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、IL-23、IL-31 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α) 的 mRNA 表达^[32]。总之, MSC-Exo 可通过调节多种信号通路来抑制炎症反应。

2. 在血管新生中的调控作用:外泌体通过携带生物活性分子参与血管新生和血管通透性的复杂网络调控。伤口愈合是一个复杂的多细胞过程,其中伤口床内血管生成的诱导是伤口长期有效愈合的必要条件^[33]。血管生成涉及内皮细胞活化、增殖、迁移、侵袭和发芽,以及新形成芽的成熟和稳定^[34]。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是血管内皮细胞的前体细胞,可以分化为成熟的内皮细胞,直接促进血管生成和血管再生^[35]。Zhang 等^[36]采用 EPC-Exo 治疗糖尿病大鼠,采用 ki 67/CD 31 共染色来评价 EPC-Exo 对糖尿病大鼠伤口部位内皮细胞增殖的影响,结果表明 EPC-Exo 局部注射显著增强了伤口部位新血管的形成,并且研究发现 EPC-Exo 是通过激活细胞外调节蛋白激酶信号通路增强内皮细胞的血管生成反应,最终促进皮肤伤口修复和再生。miRNA 是血管生成的重要调节因子^[37]。外泌体中的 miRNA 等核酸分子可以调节周围组织的基因表达,影响血管生成的微环境,部分 miRNA 可以抑制血管生成抑制因子的表达,从而促进血管生成。Liang 等^[38]发现 ADSC-Exo 中的 miR-125a 可以通过外泌体转移到内皮细胞中,并直接抑制其靶点 DELTA 样配体 4 (delta-like ligand 4, DLL4) 来促进尖端细胞特化进而促进血管生成。某些类型的外泌体携带有促进血管内皮细胞增殖和迁移的生长因子和细胞因子,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和基本成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 可以刺激血管内皮细胞增殖,促进血管壁的扩张和新血管的形成。VEGF 在调节瘢痕组织的产生中起着重要作用^[39]。在正常条件下和疾病状态下血管生成的主要因子是 VEGF-A。VEGF-A 可结合 VEGF 受体 2 促进血管生成过程^[40]。另外,外泌体通过缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 的表达促血管生成。HIF-1 是细胞适应缺氧的关键介质,其可激活各种血管生成因子^[41]。Gonzalez-King 等^[42]发现 Jagged 1 是外泌体中存在的唯一 Notch 配体,并且 HIF-1 α 能在细胞和外泌体水平上提高 Jagged 1 的水平,而具有稳定的过表达 HIF-1 α 的供体间充质干细胞释放的外泌体可增强 Jagged 1 的表达来促进组织血管生成。以上结果表明,间充质干细胞源性外泌体可以通过促进伤口部

位血管生成来改善病理性瘢痕。

3.在纤维增生和胶原沉积中的作用:纤维增生和胶原沉积的失衡是多种疾病的共同病理特征,包括肝、肺、肾等器官的纤维化,以及皮肤瘢痕形成等^[43]。细胞外基质的重塑是瘢痕形成的重要因素之一,所以研究参与ECM产生和降解的靶向因子,如肌成纤维细胞、TGF-β、MMPs和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)等,可能有助于改善伤口愈合并减轻瘢痕形成^[21]。Wang等^[44]用ADSC-Exo治疗有背部皮肤切口的小鼠,发现外泌体通过调节成纤维细胞胶原I、Ⅲ型、TGF-β3与TGF-β1、MMP3与TIMP-1的比例,以及调节成纤维细胞分化以影响ECM重建,从而减轻瘢痕,其中增加MMP3的水平可能是ASC-Exos激活ERK/丝裂原活化蛋白激酶信号通路实现的。microRNAs在改善皮肤纤维化和促进组织再生方面起着至关重要的作用,外泌体中含有抑制核仁磷酸蛋白1、程序性细胞死亡4、趋化因子配体5和62kDa核孔蛋白等基因的miRNA,因此有助于皮肤成纤维细胞的增殖^[45]。所以外泌体可以通过miRNAs调节生物学过程和细胞间通讯。Li等^[46]通过收集整形切除术患者的脂肪组织、增生性瘢痕组织以及正常全层皮肤,研究发现ADSC-Exo可通过miR-192-5 p/IL-17受体A/Smad轴减轻增生性瘢痕纤维化。Cooper等^[47]通过将含有lncRNA的完全培养基和从人ADMSC分离得到的外泌体应用于人真皮成纤维细胞,并将其应用于缺血性伤口愈合的大鼠模型的实验发现ADSC-Exo可通过释放lncRNA肺腺癌相关转录子1增加真皮成纤维细胞迁移并加速缺血性伤口愈合。另外,Zhang等^[48]在含有ADSC-Exo的培养基中,用磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂处理成纤维细胞,发现细胞增殖、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、I型胶原和Ⅲ型胶原的磷酸化水平被抑制,表明PI3K/Akt是ADSC-Exos调节成纤维细胞的一种途径。总之,间充质干细胞源性外泌体可通过抑制成纤维细胞的过度增殖来减少胶原蛋白的沉积,从而抑制病理性瘢痕的形成和发展。

三、结论与展望

干细胞来源的外泌体作为一种重要的细胞间通讯介质,在病理性瘢痕治疗中展现出了良好的应用前景,其不仅可以诱导M2巨噬细胞极化参与免疫反应调节,还可以将miRNA-125a转移到血管内皮细胞来促进血管生成,以及通过激活细胞因子的通路来刺激成纤维细胞的增殖并调节胶原重塑。这些特性使它成为抑制病理性瘢痕增生的最佳工具。虽然外泌体在几种疗法中效果显著,但挑战仍然存在,如大多数研究集中在细胞和动物水平,处于临床前阶段,且间充质干细胞源性外泌体在伤口修复中的临床应用几乎没有报道。动物模型伤口的修复环境不能真实地再现临床伤口的复杂性和真实性。此外,瘢痕疙瘩不会在小鼠伤口模型中生长,这与人类创伤后瘢痕疙瘩的形成非常不同。因此,将外泌体应用于临床瘢痕治疗中仍需进一步的研究和临床试验。临幊上对于瘢痕的治疗有激光治疗、药物治疗、组织填充和外科手术等,如果外泌体能与这些治疗手段联合应用,可能会产生协同效应,提高治疗效果。已有报道,将BMSCs-Exo与核因子E2相关因子的药物活化相结合有望成

为促进糖尿病患者创面愈合的有效治疗选择^[49]。因此,将不同干细胞来源的外泌体与常规治疗方式相结合来促进伤口愈合也是一种有前途的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Lv K, Xia Z. Chinese consensus panel on the prevention and treatment of scars.Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar[J].Burns Trauma,2018,6:27.
- [2] Ogawa R,Dohi T,Tosa M,et al.The latest strategy for keloid and hypertrophic scar prevention and treatment: the nippon medical school (nms) protocol[J].J Nippon Med Sch,2021,88(1):2-9.
- [3] 沈江涌,贺茜,唐玉婷,等.铁死亡诱导剂RAS合成致死分子3抑制病理性瘢痕成纤维细胞的纤维化[J].中国组织工程研究,2024,28(8):1168-1173.
- [4] Chung BY, Kim HB, Jung MJ, et al. Post-burn pruritus[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(11):3880.
- [5] Ogawa R.Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J].Int J Mol Sci, 2017,18(3):606.
- [6] Wang ZC,Zhao WY,Cao Y, et al.The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars [J]. Front Immunol, 2020, 11: 603187.
- [7] Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of dermis: scarring and cells involved[J]. 2019,8(6):607.
- [8] Hinz B.The role of myofibroblasts in wound healing[J].Curr Res Transl Med,2016,64(4):171-177.
- [9] Zhu Z,Hou Q,Li M, et al.Molecular mechanism of myofibroblast formation and strategies for clinical drugs treatments in hypertrophic scars[J]. J Cell Physiol,2020,235(5): 4109-4119.
- [10] Keskin ES,Keskin ER,Öztürk MB, et al.The effect of MMP-1 on wound healing and scar formation [J]. Aesthetic Plast Surg, 2021, 45(6): 2973-2979.
- [11] 史春田,毛姝然,彭译萱,等.他莫昔芬抑制TGF-β/Smad通路减轻人皮肤成纤维细胞病理性增生[J].基础医学与临床,2022,42(9):1367-1373.
- [12] Kalluri R, Lebleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J].2020,367(6478):EAAU6977.
- [13] Pegtel DM,Gould SJ. Exosomes [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88:487-514.
- [14] Chen CY,Rao SS, Ren L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis[J].Theranostics,2018,8(6):1607-1623.
- [15] Hong P, Yang H, Wu Y, et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: a comprehensive review[J].Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):242.
- [16] Zhou C, Zhang B, Yang Y, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing [J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1):107.
- [17] Li J, Huang Y, Sun H, et al. Mechanism of mesenchymal stem cells and exosomes in the treatment of age-related diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14:1181308.
- [18] Kao CY, Papoutsakis ET. Extracellular vesicles: exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications [J]. Curr Opin

- Biotechnol, 2019, 60:89-98.
- [19] Yuan R, Dai X, Li Y, et al. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF- β 2/Smad3 signaling [J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 24(5) : 758.
- [20] Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights [J]. Dermatology, 2020, 236(6) : 593-600.
- [21] Moretti L, Stalfort J, Barker TH, et al. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation [J]. J Biol Chem, 2022, 298(2) : 101530.
- [22] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7) : 1545.
- [23] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration [J]. American J Pathology, 2015, 185(10) : 2596-2606.
- [24] Guo J, Qiu X, Zhang L, et al. Smurf1 regulates macrophage proliferation, apoptosis and migration via JNK and p38 MAPK signaling pathways [J]. Mol Immunol, 2018, 97:20-26.
- [25] Heo JS, Choi Y, Kim HO. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote m2 macrophage phenotype through exosomes [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:7921760.
- [26] He X, Dong Z, Cao Y, et al. MSC-derived exosome promotes m2 polarization and enhances cutaneous wound healing [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:7132708.
- [27] Wik JA, Skålhegg BS. T cell metabolism in infection [J]. Front Immunol, 2022, 13:840610.
- [28] 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 [J]. Front Immunol, 2014, 5:556.
- [29] Khare D, Or R, Resnick I, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes affect mRNA expression and function of B-lymphocytes [J]. Front Immunol, 2018, 9:3053.
- [30] Horiuchi Y. Importance of mast cell activation control for preventing scar formation in severe acne [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2023, 16(3) : 30-31.
- [31] Cho KA, Cha JE, Kim J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate tlr7-mediated mast cell activation [J]. Tissue Eng Regen Med, 2022, 19(1) : 117-129.
- [32] Cho BS, Kim JO, Ha DH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1) : 187.
- [33] Born LJ, Chang KH, Shoureshi P, et al. HOTAIR-loaded mesenchymal stem/stromal cell extracellular vesicles enhance angiogenesis and wound healing [J]. Adv Health Mater, 2022, 11(5) : E2002070.
- [34] Dudley AC, Griffioen AW. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies [J]. Angiogenesis, 2023, 26(3) : 313-347.
- [35] Ackermann M, Pabst AM, Houdek JP, et al. Priming with proangiogenic growth factors and endothelial progenitor cells improves revascularization in linear diabetic wounds [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(4) : 833-839.
- [36] Zhang J, Chen C, Hu B, et al. Exosomes derived from human endothelial progenitor cells accelerate cutaneous wound healing by promoting angiogenesis through ERK1/2 signaling [J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(12) : 1472-1487.
- [37] Kane NM, Thrasher AJ, Angelini GD, et al. Concise review: microRNAs as modulators of stem cells and angiogenesis [J]. Stem Cells, 2014, 32(5) : 1074-1082.
- [38] 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.
- [39] Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and cutaneous scarring [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2019, 8(12) : 671-678.
- [40] White MJV, Briez PS, White DAV, et al. VEGF-A, PDGF-BB and HB-EGF engineered for promiscuous super affinity to the extracellular matrix improve wound healing in a model of type 1 diabetes [J]. Npj Regen Med, 2021, 6(1) : 76.
- [41] Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2015, 309(12) : C775-C782.
- [42] Gonzalez-King H, García NA, Ontoria-Oviedo I, et al. Hypoxia inducible factor-1 α potentiates jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. Stem Cells, 2017, 35(7) : 1747-1759.
- [43] Zhang M, Zhang S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases [J]. Frontiers Immunol, 2020, 11:1142.
- [44] 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]. Scientific Rep, 2017, 7(1) : 13321.
- [45] Choi EW, Seo M, Woo EY, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts [J]. Experimental Dermatology, 2018, 27(10) : 1170-1172.
- [46] Li Y, Zhang J, Shi J, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1) : 221.
- [47] Cooper DR, Wang C, Patel R, et al. Human adipose-derived stem cell conditioned media and exosomes containing MALAT1 promote human dermal fibroblast migration and ischemic wound healing [J]. Adv Wound Care, 2018, 7(9) : 299-308.
- [48] 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.
- [49] Wang L, Cai Y, Zhang Q, et al. Pharmaceutical activation of NRF2 accelerates diabetic wound healing by exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Int J Stem Cells, 2022, 15(2) : 164-172.

(收稿日期:2024-04-29)
(本文编辑:张朔)